

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U.E.R. LYON-NORD

Année 1977 - N° 491

ELIMINATION du TRICHLORÉTHYLENE dans L'AIR EXPIRÉ

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET SUR CALCULATEUR ANALOGIQUE

THESE

présentée

à l'Université Claude Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 27 Octobre 1977

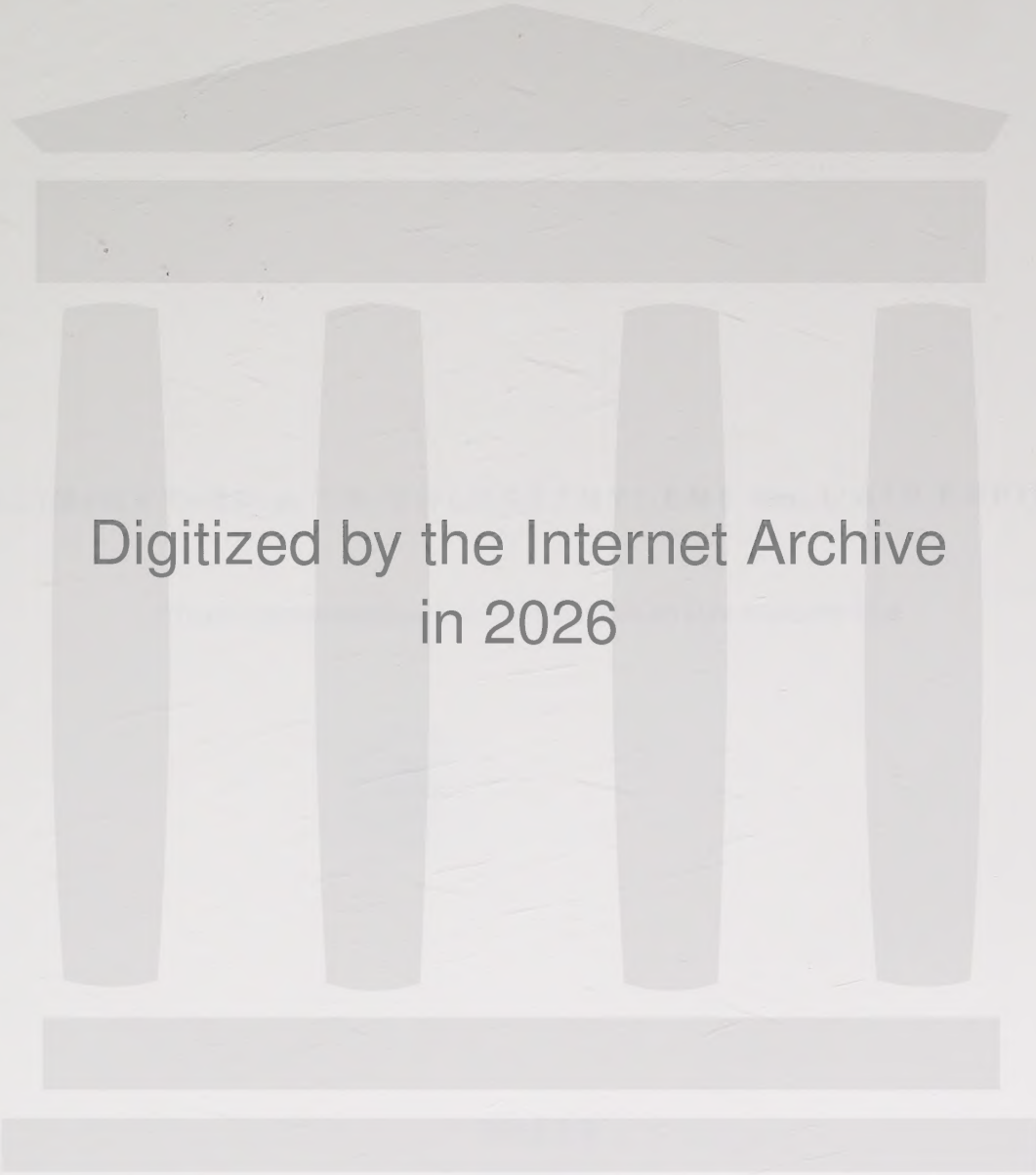
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Monique RIGAUD épouse DUPOUY

née le 20 Novembre 1944

à Lyon



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545306_0005

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U.E.R. LYON-NORD

Année 1977 - N° 491

ELIMINATION du TRICHLORÉTHYLENE dans L'AIR EXPIRÉ

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET SUR CALCULATEUR ANALOGIQUE



THESE

présentée

à l'Université Claude Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 27 Octobre 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Monique RIGAUD épouse DUPOUY

née le 20 Novembre 1944

à Lyon

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

MÉDECINE

U.E.R. LYON-NORD

Année 1987 - N° 681

ELIMINATION DE L'ETHYLENE GLYCOL ET DE L'ACIDE

ETUDE EXPERIMENTALE ET CLINIQUE



THÈSE

Présentée

pour l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine

par M. le Docteur en Médecine

M. le Docteur en Médecine

1987

Mémoire de Médecine

Présenté par

1987

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

U.E.R. MEDECINE LYON-NORD

TABEAU DU PERSONNEL DE L'UNIVERSITE

Président de l'Université : Professeur D.GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur E.ELBAZ

Deuxième Vice-Président : Monsieur B.ROUSSET

Troisième Vice-Président : Monsieur R.LOPEZ

--:--:--:--:--

Secrétaire Général : Monsieur RAMBAUD

--:--:--:--:--

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

Médecine Grange-Blanche : Directeur : Docteur SALLE (M.C.A.)

Alexis Carrel : Directeur : Professeur MORNEX

Sud-Ouest : Directeur : Professeur NORMAND

Lyon-Nord : Directeur : Docteur NEIDHARDT (M.C.A.)

Directeur Honoraire : Professeur A.BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : Professeur J.P.REVILLARD

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : Docteur MORGON (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Professeur C.BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : Professeur R.VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE et SPORTIVE :

Président du Conseil de l'U.E.R. : Professeur R.GUILLET

Directeur : Monsieur A.MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur : Professeur E.COMBET

PHYSIQUE : Directeur : Professeur J.DÉLMAU

CHIMIE et BIOCHIMIE : Directeur : Professeur J.HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Professeur R.GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Professeur J.F.WORDE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N°1 : Directeur : Professeur B.POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N°2 : Directeur : Monsieur J.GALLET

Directeur E.N.S.A.M.

OBSERVATOIRE : Directeur : Monsieur G.MONNET

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur : Mle COMTE BELLOT.

--:--:--:--:--

EXAMINATEURS DE LA THESE

PRESIDENT : Monsieur le Professeur F. TOLOT

ASSESSEURS : Monsieur le Professeur J. BOURRET

Monsieur le Professeur R. MORET

Monsieur le Docteur G. PROST, Maître de Conférences Agrégé

INVITE : Monsieur J. CHALABREYSSE, Chef de Service C.E.A. de PIERRELATTE

MEIS ET AMICIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur F. TOLOT

Il nous a accueilli depuis quatre ans dans son équipe,
après avoir apprécié la qualité de son enseignement en
Médecine du Travail.

Nous avons été marqué par la sûreté et la précision de
ses diagnostics et de ses conseils.

Qu'il trouve ici, l'expression de notre respectueuse
gratitude.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur J. BOURRET

Nous connaissions sa grande bonté et la chaleur humaine qui se dégage de sa personne, aussi n'avons-nous pas hésité à entrer dans son laboratoire.

A son contact, nous avons compris, ce qui était le rôle du médecin du travail dans une entreprise, rôle fait de savoir scientifique et humain.

Nous apprécions aujourd'hui, d'être jugés par lui et nous lui exprimons notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur R. MORET
Professeur sans Chaire

Il a participé à l'étude mathématique de ce travail, nous apportant une aide précieuse.

Nous sommes heureux de le compter parmi nos juges et nous l'en remercions.

Monsieur le Docteur G. PROST
Maître de Conférences Agrégé

Il nous a proposé ce travail. Il nous a accompagné dans sa réalisation, nous a soutenu et aidé dans son étude, ne ménageant ni son temps, ni ses conseils.

Nous avons beaucoup apprécié de travailler à ses côtés, tant son esprit clair et ses connaissances scientifiques rendaient agréables les heures de travail passées avec lui.

Qu'il soit assuré, aujourd'hui, de notre profonde reconnaissance.

Monsieur J. CHALABREYSSE
Chef de Service Commissariat à l'Energie Atomique de PIERRELATTE

Nous avons eu plusieurs fois le plaisir de travailler avec lui. Son accueil rendait toujours agréable le travail avec son équipe.

Nous le remercions d'avoir accepté de nous juger.

A Monsieur le Docteur RIVOIRE

qui nous a ouvert les portes de son entreprise.

A Monsieur le Docteur C. BARTHELEMY

qui a courageusement accepté de participer à cette thèse.

A Madame BACHELIER, pharmacienne de l'Institut Universitaire de Médecine
du Travail

Madame M. ARCHIMBAUD et

Mademoiselle F. TEULON, Section Protection du Centre de PIERRELATTE
Commissariat à l'Energie Atomique

qui nous ont permis de mener à bien notre expérience.

A Monsieur E. PEHLIVANIAN

qui a réalisé les études sur le calculateur analogique.

Aux membres du Laboratoire de Médecine du Travail

Madame E. BESTAULT

Madame M. BOEUFGRAS

Mademoiselle M.P. DANTHON

Madame S. ENSELME

Madame J. FLEURY

Madame A. PALASSE

qui ont permis que soit achevé ce travail

Avec toute notre reconnaissance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT HOSPICES CIVILS DE LYON

Monsieur le Professeur A. BERTOYE
Monsieur le Professeur J. CREYSSEL *in memoriam*
Monsieur le Professeur G. VIGNON
Monsieur le Professeur M. GIGNOUX *in memoriam*
Monsieur le Professeur M. GIRARD
Monsieur le Professeur M. JEUNE
Monsieur le Professeur A. GARDE

INTERNAT HOPITAL SAINT-JOSEPH DE LYON

Monsieur le Docteur J. DESBROSSES
Monsieur le Docteur M. COGNAT
Monsieur le Docteur A. CHAPUY
Monsieur le Docteur J. DALMAIS
Monsieur le Docteur G. CHANIAL
Monsieur le Docteur D. DECHAVANNE
Monsieur le Docteur R. NOVEL

INTRODUCTION

I N T R O D U C T I O N

Le Trichloréthylène est réputé peu toxique. On en use très fréquemment sans les précautions d'utilisation suffisantes sous prétexte de son innocuité et de ses grandes qualités de solvant des graisses.

Cependant , l'intoxication aiguë est possible, et, si l'on ne peut pas parler avec certitude d'intoxication chronique, l'imprégnation chronique existe.

Dans ces cas, il existe un test biologique qui permet de retrouver l'exposition toxique : la recherche dans les urines des métabolites du trichloréthylène.

Depuis quelques années, certains auteurs, STEWART en particulier, préconisent l'utilisation des dosages dans l'air expiré comme test d'exposition aux solvants et au trichloréthylène en particulier.

Notre étude a pour but de vérifier si la méthode de STEWART est applicable pour des concentrations variables, telles qu'elles sont rencontrées le plus souvent dans les ateliers. Le cas échéant, nous avons voulu établir expérimentalement des courbes étalons qui permettraient de connaître l'exposition de manière plus précise et plus simple que par la méthode habituelle.

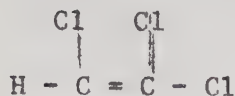
Ière PARTIE

DONNEES SUR LE TRICHLORETHYLENE

A G E N E R A L I T E S

1 FORMULE

Le trichloréthylène (ou TRI) est le dérivé trichloré de l'éthylène, de formule $\text{ClCH} = \text{CCl}_2$



de poids moléculaire 131,4.

2 PROPRIETES PHYSICOCHEMIQUES

- C'est un liquide fluide, incolore, d'odeur agréable, il est considéré comme ininflammable et inexplusif dans les conditions normales d'utilisation.
- Il est très volatil, émettant des vapeurs toxiques à la température ambiante :
 - Tension de vapeur à 20° : 58 mm Hg
 - Tension de vapeur à 30° : 94 mm Hg
- Les vapeurs sont denses :
 - Densité à l'état liquide : 1,48 (à 15° C)
 - Densité de vapeur : 4,54 (air = 1)
- Point d'ébullition : 87° C à 760 mm Hg
- Point de fusion : - 73° C
- Point de congélation : - 86,4° C
- Il est insoluble dans l'eau (0,11 % à 20° C) mais miscible avec de nombreux solvants organiques : alcool éthylique, éther éthylique, chloroforme, benzène, acétone.
- Il dissout un grand nombre de substances : graisses, huiles, résines, etc...
- Le trichloréthylène est lentement décomposé par la lumière avec formation d'acide chlorydrique.
- Par chauffage, entre 400° C et 900° C, il peut donner naissance, entre autres, à du phosgène, composé très irritant et toxique.

3 UTILISATION

De ses propriétés physio-chimiques, découlent de nombreuses utilisations (12)

- Dégraissage et nettoyage des pièces métalliques où il a remplacé le benzène,
 - Nettoyage à sec de vêtements,
 - Dégraissage industriel des fibres textiles,
 - Extraction des huiles et des graisses,
 - Déparaffinage et dénaturation des huiles minérales,
 - Dissolution des couleurs, des vernis et des laques,
 - Réfrigérant,
 - Fabrication de parfums,
 - Conservation des oeufs,
 - Fabrication de bottes en caoutchouc,
 - Fabrication d'encre et nettoyage des caractères d'imprimerie,
 - Produits d'entretien,
 - Décaféination de café,
 - Déshydratation azéotropique de l'alcool éthylique,
 - Stabilisation des insecticides - lotion capillaire,
 - Colle au caoutchouc,
- etc...

C'est-à-dire que l'utilisation du trichloréthylène est largement répandue et que son utilisation à la fois industrielle et domestique expose un grand nombre de sujets.

4 TOXICITE

4.1 M.A.C.

La concentration maxima admissible (MAC) dans l'atmosphère est la suivante :

- U.S.A. : $100 \text{ cm}^3/\text{m}^3$ d'air ou ppm
- : $520 \text{ mg}/\text{m}^3$ d'air
- G.B. : $1050 \text{ mg}/\text{m}^3$
- U.R.S.S. : $50 \text{ mg}/\text{m}^3$
- JAPON : $50 \text{ cm}^3/\text{m}^3$ (25)
- La FRANCE s'aligne sur les U.S.A., c'est-à-dire 100 ppm.

4.2 Mode d'intoxication

L'intoxication est facile et se voit :

- Au cours du nettoyage des appareils à trichloréthylène, du nettoyage des grands réservoirs,
- Au cours de l'utilisation du trichloréthylène dans des pièces relativement étroites et sans aération,
- Par brusque apport de fortes quantités de trichloréthylène dans une pièce par suite de fuites de réservoir ou de ruptures de canalisation
- Au cours de manipulation, sans précaution et inconsidérément, de grandes quantités de trichloréthylène (ceci arrive éventuellement lorsque des personnes n'ont aucune notion du risque et l'emploient pour tous les usages possibles),

En raison de son odeur spéciale, agréable pour certains, le trichloréthylène est utilisé par des toxicomanes, appelés "glue sniffers".

4.3 Intoxication aigue

. Atteinte neurologique entre 1.000 et 3.000 ppm : nausées, vertiges, irritation des yeux et des voies respiratoires.

Au-dessus de 3.000 ppm : état d'ivresse se transformant en coma. On sait que le trichloréthylène fut utilisé autrefois comme anesthésique.

Les effets prolongés de doses supérieures à 10.000 ppm entraînent la mort par paralysie du système nerveux central.

Donc, selon la gravité de l'intoxication, les troubles sont variés, allant des modifications psychosensorielles au coma.

Il existe un temps de latence de quelques heures, souvent réduit à une demi-heure après absorption. Le malade se plaint de céphalées - vertiges - troubles sensoriels : visuels et auditifs. Le comportement est semi-ébrié avec excitation et agitation incoordonnée.

Les formes graves s'accompagnent de somnolence pouvant aller jusqu'à la perte de conscience, avec disparition des réflexes et dépression respiratoire.

. Atteinte cardiaque. Elle se manifeste par des troubles de l'excitabilité myocardique : tachycardie, fibrillation auriculaire, extrasystoles nodales ou ventriculaires, fibrillation ventriculaire, favorisés par les sympathicomimétiques.

. Atteinte hépatodigestive. L'atteinte hépatique est très discutée, le trichloréthylène étant un hépatotoxique inconstant. L'atteinte digestive se manifeste par des crises douloureuses mais aussi par des hémorragies digestives et des diarrhées aiguës.

4.4 L'intoxication chronique

-Les troubles fonctionnels ou neurotoniques

Sensations ébrieuses, céphalées, nausées, vertiges, anorexie, troubles psychiques à tendance dépressive.

Devant ces troubles peu précis, il semble plus juste de parler d'imprégnation au trichloréthylène plutôt que d'intoxication.

-Les troubles cutanés

Ils réalisent un eczéma au trichloréthylène au niveau des mains mais, aussi au niveau du visage en raison des vapeurs.

-Expérimentalement

STOPPS (46) expose des volontaires dans des chambres d'exposition pendant 8 heures, à des concentrations de trichloréthylène allant de 100 à 500 ppm.

Il leur fait effectuer des tests pratiques simples demandant une réponse rapide; Il n'y a pas de modification de la réponse à 100 ppm, mais aux plus fortes concentrations (à partir de 250 ppm), les réponses sont moins rapides. Ceci disparaît quand cesse l'exposition au trichloréthylène.

B M E T A B O L I S M E du T R I C H L O R E T H Y L E N E

1 L'ABSORPTION

Elle se fait par voie pulmonaire. Elle est de loin la plus importante. La voie cutanée, quant elle existe, est négligeable, l'absorption intestinale est pratiquement nulle dans les conditions industrielles. Seule une fraction du trichloréthylène inhalé est retenue dans l'organisme. Cette part correspond à 50 % - 60 % pour TEISINGER (48), SOUCEK (38), BARTONICEK (6) à 36 % pour NOMIYAMA (29), 55 % admet ASTRAND (4), 70 à 78 % pour FERNANDEZ (15).

2 DISTRIBUTION

Au niveau du poumon, le trichloréthylène passe dans le sang où son dosage est possible (39) mais il y reste très peu de temps. Chez un sujet exposé à 100 ppm

du trichloréthylène pendant 5 heures, le taux sanguin atteint au bout de 2 heures : 1mg/ml (28). Il serait fixé électivement sur les G.R. (13).

Le trichloréthylène se répartit au début sans modification métabolique dans les divers tissus de l'organisme (37), son taux dans l'eau des tissus étant en relation directe avec sa concentration dans le sang (7) (11).

- Après une exposition aiguë, le maximum de trichloréthylène se trouve dans les poumons.

- Après une exposition chronique, il se trouve dans les graisses, les glandes surrénales et la rate.

3 METABOLISME

a) Chez l'homme 72 à 80 % du trichloréthylène retenu dans l'organisme est métabolisé : données expérimentales (48) (38) (6) (4), 90 % pour FERNANDEZ (15).

BARDODEJ (5) propose ce schéma qui indique les différentes voies présumées du métabolisme : figure 1.

La transformation du trichloréthylène en hydrate de chloral par les microsomes hépatiques a été démontrée : elle nécessite du N A D P H et de l'oxygène (9). Cette transformation n'a pas pu être observée à partir d'organes autres que le foie.

Le transformateur d'oxygène est le cytochrome P 450, responsable de l'oxydation du trichloréthylène en époxyde, métabolite intermédiaire et qui est un enzyme caractéristique du système métabolique des substances étrangères situées dans le foie.

Secondairement, ce trichloréthylène - époxyde va subir des transformations (34).

- Réarrangement dans l'espace : les trois atomes de chlore fixés sur un seul carbone aboutissent à la formation du trichloroacétaldéhyde ou chloral (une autre fraction d'époxyde réagit avec l'hydratase époxyde : $C Cl_2 OH - CHCl OH$ à l'origine aussi du chloral).

Celui-ci est à l'origine de

- . l'acide trichloracétique (TCA) par oxydation
- . du trichloréthanol (TCE) par réduction. Ce métabolite est ensuite glycuconjugué en acide urochloralique.

- Une troisième voie est possible par action de la glutathion-transférase formant un composé du glutathion-transférase.

b) Il existe une quantité faible 3 à 4 % de composés mono ou dichloré particulièrement de l'acide monochloracétique (MCA). Ce dernier serait produit directement par rupture de la double liaison du trichloréthylène (5).

Il existerait d'autres métabolites mais ils ne sont pas exactement déterminés (28).

4 ELIMINATION

4.1 Du trichloréthylène non métabolisé

4.1.1 A travers les poumons, l'élimination du trichloréthylène non métabolisé a lieu dès la fin de l'exposition ; elle est alors maximum et dure 24 à 48 heures (6) (1).

10 à 20 % du trichloréthylène retenu est ainsi éliminé par le poumon, 8 % seulement pour FERNANDEZ (15)

4.1.2 L'élimination urinaire est retrouvée mais à des taux très faibles (48).

4.2 Des métabolites

4.2.1 Dans les feces, selon BARTONICEK (6), la quantité de TCA + TCE éliminée correspond à 8,5 % de trichloréthylène métabolisé. Dans la sueur et la salive, bien qu'une élimination des métabolites trichlorés existe, elle est négligeable, (6).

4.2.2 Dans les urines, les taux d'excrétion des métabolites varient selon l'espèce et le degré d'exposition.

SOUCEK (38) en exposant 5 personnes pendant 5 heures à des vapeurs de trichloréthylène dont la concentration atmosphérique était de 100 à 160 ppm, montre que l'excrétion des métabolites est la suivante : 50 % de trichloréthylène retenu est éliminé sous forme de TCE, 19 % de TCA et 4 % de MCA.

4.2.2.1 Le TCE apparaît dans les urines, après 1 à 2 heures, atteint un taux maximum d'excrétion entre la 6ème et la 24ème heure, puis décline rapidement selon une courbe exponentielle pour disparaître complètement des urines en 12 à 14 jours (6) (38), la demi-période d'excrétion étant de 24 à 40 heures pour SOUCEK (38), 24 heures pour FERNANDEZ (15).

4.2.2.2 Le TCA excrété dans les urines, représente 6 à 16 % du trichloréthylène retenu pour AHLMARK (2), 13 % pour GRANJEAN (19), 10 % pour RIVOIRE (36), 17,7 % pour FERNANDEZ (15). Il apparaît à la 2ème heure, le taux est maximum vers la 48ème heure (36) (2) puis, décroît très lentement en 16 jours. RIVOIRE (36) retrouve du TCA dans les urines de sujets exposés professionnellement après 26 jours de congés à des taux non négligeables (96 mg/l).

La demi-période d'élimination est plus longue que celle du TCE : 50 à 70 heures pour SOUCEK (38), 3 à 4 jours pour FERNANDEZ (15).

4.2.2.3 La demi-vie des composés trichlorés totaux (TTC) est de 41 heures : moyenne entre TCE + TCA (24).

BISTER-MIEL (8) a schématisé l'élimination de ces deux métabolites en une courbe type lors d'une exposition unique : figure 1 bis.

4.2.2.4 Le MCA = acide monochloracétique apparaît très précocement dans les urines : quelques minutes après le début de l'exposition, atteint un maximum en 4 à 5 heures, puis décroît selon une courbe exponentielle en 4 jours (38)

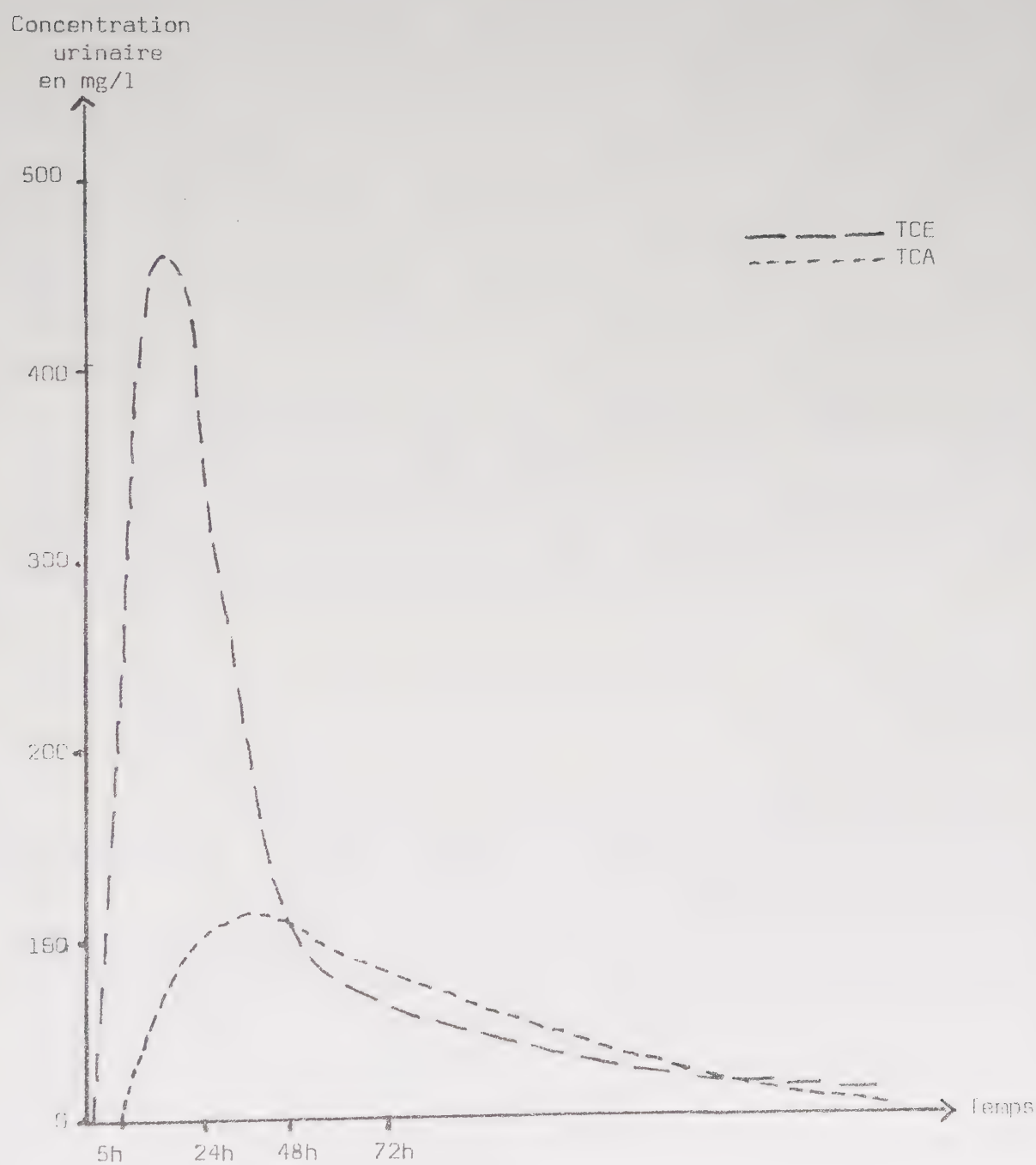
La relation TCA/TCE est variable, de 1/2,5 à 1/9. De nombreux facteurs influent sur ce rapport :

- le moment du prélèvement,
 - l'intensité de l'exposition : en cas d'intoxication aiguë, cette valeur varie en faveur du TCE (48).
- Ce rapport dépend beaucoup des individus (15).

Il ressort de cette étude du métabolisme du trichloréthylène que les résultats trouvés sont assez disparates, sinon qualitativement, du moins quantitativement. Dans cette suspension, interviennent vraisemblablement, donc des facteurs individuels mais aussi des différences de techniques de prélèvement et de dosage . Ainsi par exemple, comme nous le verrons, les mesures dans l'air expiré sont faites tantôt dans le volume courant, tantôt dans le volume de réserves expiratoires.

4.2.2.5 De toutes manières, tous les auteurs s'accordent à penser avec MULLER (28) que le trichloréthylène n'est pas éliminé uniquement sous forme de TCA-TCE et MCA. A partir de l'hydrate de chloral, d'autres métabolites sont formés. Il est possible aussi que les métabolites classiques soient éliminés par d'autres voies que celles étudiées.

FIGURE 1 bis



COURBES D'ELIMINATION DU
TRICHLORETHANOL ET DE L'ACIDE TRICHLORACETIQUE

C EXPERIENCES de STEWART sur L'ELIMINATION du TRICHLOROETHYLENE

1 MATERIEL

STEWART (43) expose des volontaires à des vapeurs de trichloréthylène.

Connaissant très précisément la concentration au cours de l'exposition, il compare les résultats de trichloréthylène dans l'air expiré, et ceux des métabolites urinaires, TCA et TCE, tenus jusqu'alors comme un bon test d'exposition au solvant. 10 expériences sont faites. Dans 9 cas, la moyenne des concentrations au cours d'exposition est de 200 ppm, la 10ème fois : il s'agissait de 100 ppm. L'exposition est de 7 heures, temps d'exposition au cours d'une journée de travail, dans 7 cas. Une expérience fut renouvelée 5 jours de suite comme une semaine de travail. Les volontaires sont dans une chambre d'exposition fermée. Un atomiseur pulvérise le trichloréthylène.

Un spectrophotomètre analyse en permanence l'atmosphère de la chambre d'exposition. A la sortie de la chambre d'exposition, on recueille des échantillons d'air alvéolaire dans des sacs en gatan, à intervalle régulier, pendant 90 heures, c'est-à-dire, 4 jours. De même, on recueille les urines de 24 heures dès la fin de l'exposition, puis le 2ème jour et le 3ème jour après l'exposition.

2 RESULTATS

2.1 L'air expiré

Le trichloréthylène est éliminé, selon une courbe d'allure exponentielle dans l'air expiré, la plus grande partie étant éliminée dans les 24 premières heures.

Dans une étude précédente, STEWART (40) avait montré que les sujets exposés aux concentrations de vapeur de trichloréthylène les plus importantes, éliminent dans l'air expiré, les plus fortes quantités de trichloréthylène dans la période immédiate suivant l'exposition. Cette période représente le "wash-out" des poumons et est un indicatif de la concentration à laquelle le sujet fut exposé dans les dernières minutes.

La quantité de trichloréthylène diminue dans l'air expiré pendant les 3 premières heures. Elle est proportionnelle au produit temps x concentration d'exposition. Des sujets exposés à la même concentration, pendant des temps différents, ont des taux de trichloréthylène dans l'air expiré, proportionnels au temps d'exposition.

Les sujets exposés 7 heures à 200 ppm ont des courbes d'élimination de trichloréthylène dans l'air expiré, superposables à celles de ces mêmes sujets exposés à 200 ppm, 7 heures par jour pendant 3 jours : le trichloréthylène est excrété par voie pulmonaire et métabolisé dans l'organisme de manière à prévenir une accumulation de solvant lors de l'exposition plusieurs jours de suite.

2.2 L'élimination urinaire

Les résultats de l'élimination urinaire des dérivés trichlorés TCA et TCE sont nettement moins satisfaisants.

Au cours d'une même exposition, des sujets peuvent avoir des taux 4 fois plus importants que d'autres. Pour le TCE, l'étude de l'élimination doit se faire obligatoirement sur les urines de 24 heures. En outre, STEWART observe chez un sujet ayant bu de la bière, que le TCA n'est plus formé et qu'il y a une plus grande quantité de TCE produit.

Les sujets ayant été exposés 5 jours aux vapeurs de trichloréthylène, ont des taux de TCA qui augmentent régulièrement chaque jour.

2.3 Conclusion

Les différentes constatations sur les métabolites urinaires font que l'utilisation de ceux-ci comme test clinique d'exposition est des plus difficiles à interpréter.

Des résultats de ces expériences, STEWART conclut que l'analyse d'un échantillon d'air expiré après exposition aux vapeurs de trichloréthylène, permet d'apprécier plus justement cette exposition que l'analyse des métabolites urinaires. Les échantillons d'air expiré recueillis tout de suite après l'exposition, sont le reflet des dernières concentrations auxquelles le sujet vient d'être exposé. L'intérêt est donc de pouvoir prouver une exposition que l'on suspecte comme ayant été bien trop importante : là les métabolites urinaires ne peuvent apporter une preuve suffisante. Les analyses d'air expiré en séries permettent de connaître le produit temps d'exposition x concentration de vapeur de trichloréthylène de manière beaucoup plus précise que l'étude des métabolites urinaires pendant plusieurs jours, car les variations personnelles sont très peu importantes. Ces conclusions nous ont paru très intéressantes. STEWART était cependant dans des conditions expérimentales, conditions idéales, mais paraissant relativement éloignées de la réalité industrielle. Ces mêmes conclusions sont-elles utilisables chez des sujets travaillant exposés à des vapeurs de trichloréthylène ? C'est ce que nous avons voulu vérifier.

IIème PARTIE

NOTRE EXPERIENCE

A - M A T E R I E L e t M E T H O D E S

L'étude a été réalisée en deux lieux différents mais les modes de prélèvement de l'air ambiant et de l'air expiré ont toujours été les mêmes.

1 - LIEUX DE L'EXPERIENCE

1.1. Etude sur les lieux de travail

1.1.1. Nous désirions être le plus proche possible des conditions de travail, c'est-à-dire :

- exposition 8 heures

- concentration de l'air ambiant variable en raison d'un poste de travail mobile, des déplacements des ouvriers dans l'atelier, des apports d'air extérieur frais occasionnels par les entrées et sorties du personnel de l'atelier ou d'autres ateliers.

1.1.2. Nous avons choisi dans une entreprise de la région, un atelier où un ouvrier chargeait un bain de trichloréthylène chaud avec des pièces métalliques usinées, afin de les dégraisser ; le bain était à l'air libre, l'ouvrier plongeait les paniers de pièces dans le bac et les récupérait au bout de celui-ci, les paniers étant sur un tapis roulant.

1.1.3. Les deux volontaires, un homme et une femme, se trouvaient à l'une ou à l'autre extrémité du bain pendant toute la durée du travail dans l'atelier.

1.2. Etude dans une "chambre d'exposition"

1.2.1. Une deuxième série d'expériences eut lieu dans un local fermé, qu'on peut cependant considérer comme une "chambre d'exposition", mais très mal isolé.

1.2.2. Le trichloréthylène était diffusé à l'aide d'un appareil à aérosol, disposé près des deux volontaires. La concentration du trichloréthylène dans l'atmosphère est réglée grossièrement en modifiant le débit du générateur d'aérosol en fonction des taux mesurés par un appareil Draeger.

1.2.3. Dès la fin de l'exposition, les deux volontaires vont dans une pièce isolée où ont lieu les prélèvements d'air expiré.

2. TECHNIQUES DES PRELEVEMENTS ET DES DOSAGES

2.1. L'air ambiant

2.1.1. Prélèvement

Le pompage de l'atmosphère contenant du trichloréthylène est effectué au moyen d'une pompe dont le débit d'air est de 200 l/H. . L'air ambiant est ainsi récupéré dans deux flacons laveurs à plaque frittée, montés en série, contenant 100 cm³ de charbon actif en granulé.

2.1.2. Technique de dosage

2.1.2.1. Recueil du trichloréthylène

Le charbon de chaque flacon laveur est transvasé dans un ballon d'un litre avec 300 ml de Butanol. Après avoir été porté à ébullition continue pendant sept heures, la solution alcoolique est distillée. Le distillat est recueilli par fraction de 50 ml. L'analyse des trois premières fractions suffit pour obtenir la quantité de trichloréthylène piégée avec un rendement supérieur ou égal à 97 %.

2.1.2.2. Analyse

La technique est la même que celle décrite plus loin pour l'air expiré.

2.2. L'air expiré

2.2.1. Prélèvement

Le piégeage du trichloréthylène contenu dans l'air expiré par le volontaire a lieu par barbotage dans 20 ml d'alcool éthylique.

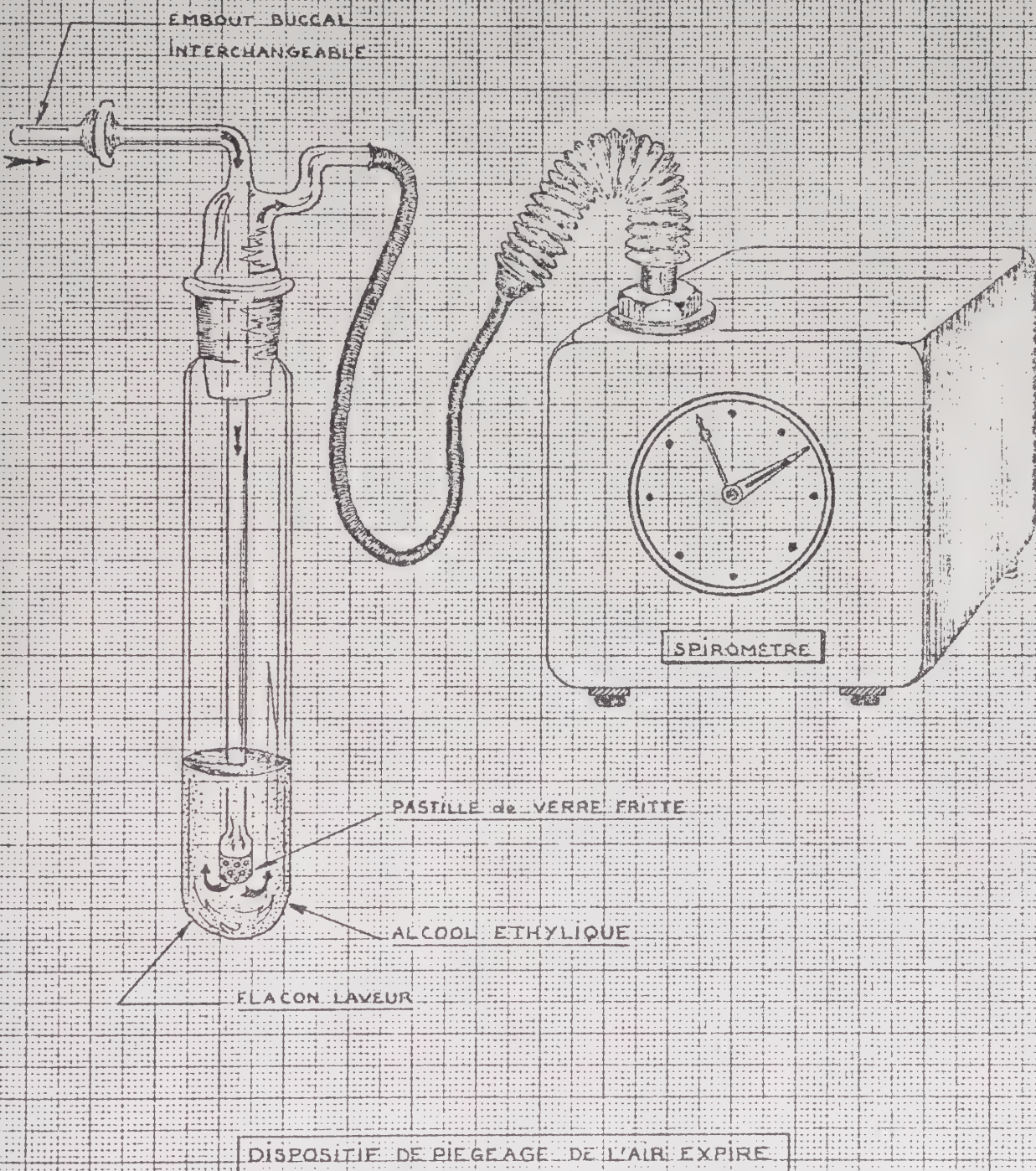
Le volontaire expire, par un embout buccal interchangeable, dans un flacon laveur rempli d'alcool éthylique, à travers une pastille de verre fritté. Le flacon laveur, ou barboteur, est branché sur un spiromètre, qui indique le volume total d'air rejeté par chacun : 1,5 à 2 litres en plusieurs expirations (fig.2)

Les solutions du piégeage sont transvasées dans des petits flacons de verre facilement transportables du lieu de prélèvement au laboratoire.

2.2.2. Technique du dosage

2.2.2.1. Recueil du trichloréthylène

La solution de trichloréthylène dans l'alcool est utilisée directement pour le dosage.



2.2.2.2. Analyse par chromatographie en
.....
phase gazeuse.
.....

Cette technique a été retenue plutôt que la spectrocolorimétrie (avec la pyridine en milieu alcalin), la spectrophotométrie dans l'infra rouge ou l'ultra violet, en raison de ses avantages : rapidité, fiabilité et sensibilité de l'ordre du ppm.

Conditions opératoires choisies :

- colonne = Apiézon L à 10 % sur chromosorb W 60 - 80 mesh,
longueur 10', diamètre 1/8"
- gaz porteur : Azote U
- température
 - . Injection 17°C
 - . colonne 60° C (isotherme)
 - . détecteur 145° C
- détecteur à capture d'électrons
- volume injecté 3 µl

Toutes les mesures effectuées dans ces conditions ont 95% de chances d'être connues avec une précision de $\pm 4\%$. Les résultats sont exprimés en ppm.

2.3. Les urines

2.3.1. Prélèvement

Les urines sont recueillies en totalité pendant 72 heures après l'exposition, dans des cantines relevées à la 12ème, 24ème, 48ème et 72ème heure.

2.3.2. Techniques de dosage

2.3.2.1. Dosage du T.C.A.
.....

Il se fait selon la technique de TRUHAUT, fondée sur la réaction de FUJIWARA : formation d'une coloration violacée par chauffage avec la pyridine en milieu alcalin. Le dosage s'effectue par spectrophotométrie à 530 nm.

2.3.2.2. Dosage des T.T.C.
.....

Méthode de VLACHOVA (37) modifiée par Madame BISTER-MIEL (65). Il se fait selon la même technique après oxydation par le bichromate de potassium en milieu sulfurique.

2.3.2.3. Dosage du T.C.E.
.....

On soustrait de la quantité de T.T.C. obtenue le taux de T.C.A. déterminé précédemment en faisant intervenir un facteur de correction .

Les résultats sont obtenus en mg/l

B - C O N D I T I O N S D ' E X P O S I T I O N

Treize expériences ont eu lieu.

Les temps d'exposition, ainsi que les concentrations de trichloréthylène dans l'air ambiant, obtenues par piégeage, sont consignés dans le tableau n° I. Certaines expériences ont été faites en recherchant volontairement un écart important de concentration ambiante, évalué par l'appareil Draeger.

TABLEAU N° I

CONDITIONS D'EXPOSITIONS VOLONTAIRES AUX VAPEURS DE TRICHLORETHYLENE

EXPERIENCE N°	CONCENTRATIONS EN ppm		DUREE D'EXPOSITION
	Moyenne par piégeage	Ecartés donnés par le Draeger	
1	65		3 h 40
2	58		3 h 40
3	27		3 h 40
4	35		3 h 40
5	12 - 3		3 h 25 - 3 h 35
6	47		3 h 45
7	200		3 h 40
8	165	faible 55	forte 195
9	129	forte	faible
10	182	faible 85	forte 280
11	126	forte 170	faible 83
12	400		30 mn
13	350		5 h

C - ETUDE DES METABOLITES URINAIRES

1. RESULTATS

1.1. Les résultats urinaires sont consignés dans les tableaux II

1.2. Expression des résultats :

Dans les expériences 1 à 7 seuls sont calculés les T.C.A. et T.C.E. en mg/l. A partir de l'expérience 8 et jusqu'à l'expérience 13, on a calculé les dérivés trichlorés totaux T.T.C. EN effet, TANAKA (17) montre que le rapport entre l'excrétion du T.C.E. et celle du T.C.A. varie en fonction de la concentration en trichloréthylène, et qu'il faut étudier la quantité totale de dérivés excrétés pour avoir le meilleur index de l'exposition.

Dans les expériences 10 - 11 - 13, on a recueilli les urines des vingt quatre premières heures. On a calculé le taux des T.C.A., T.C.E., et T.T.C. rapporté à la densité de 1 015 et au gramme de créatininurie.

Ces deux expressions des résultats ont été proposées pour pallier la dispersion des résultats liée à d'éventuelles dispersions des quantités d'urines émises (26)

2. COMMENTAIRES

2.1. Exposition unique

On considère que chaque exposition est unique ; les expériences, pour chaque sujet, étaient espacées de six jours au moins. On a donc négligé les phénomènes d'accumulation entre deux expériences.

2.2. Etude de l'élimination urinaire des T.C.A. Tableau III

La quantité de trichloréthylène éliminée sous forme de T.C.A. reste dans toutes les expériences, inférieure à celle des T.C.E., résultat concordant avec toutes les autres études.

Lors de l'expérience 3, chez l'un et l'autre des volontaires, il n'a été retrouvé de T.C.A. , ainsi que dans l'expérience 5, chez le volontaire P. Or l'exposition au trichloréthylène est certaine, puisque dans les deux cas, les sujets ont éliminé du T C E , mais elle était très faible : 27 ppm dans l'expérience 3 , 12 ppm - 3 ppm dans l'expérience 5.

L'élimination a-t-elle été plus tardive, au-delà de 72 h, ou les taux éliminés sont-ils inférieurs à la sensibilité de la méthode ?

TABLEAUX n° II

RESULTATS DU DOSAGE DES METABOLITES URINAIRES APRES EXPOSITION

heure de prélèvement après l'ex- position	EXPERIENCE 1 65 ppm ⁺ x 3 h 40 ⁺⁺						EXPERIENCE 2 58 ppm x 3 h 40					
	T. C. A. mg/l			T.C.E. mg/l			T.C.A. mg/l			T.C.E. mg/l		
	P ^x	R ^x	m ^{xx}	P	R	m	P	R	m	P	R	m
12 ème	0	10	5	220	50	137,5	traces	12	6	110	175	142,5
24 ème	0	5	2,5	190	200	195	8	9	8,5	110	140	125
48 ème	5	8	6,5	180	0	90	10	8	9	140	260	200
72 ème	0	0	0	0	traces	0	37	16	26	100	250	175

heure de prélèvement après l'ex- position	EXPERIENCE 3 27 ppm x 3 h 40						EXPERIENCE 4 35 ppm x 3 h 40					
	T.C.A. mg/l			T.C.E. mg/l			T.C.A. mg/l			T.C.E. mg/l		
	P	R	m	P	R	m	P	R	m	P	R	m
12 ème	0	0	0	0	140	70	5	17	11	100	200	150
24 ème	0	0	0	0	180	90	8	20	14	120	170	145
48 ème	0	0	0	0	120	60	15	40	27,5	200	330	265
72 ème	0	traces	0	0	0	0	20	10	15	50	90	70

+ concentration moyenne dans l'atmosphère

++ durée de l'expérience

x P. R. deux volontaires

xx moyenne des deux valeurs

SULTATS DU DOSAGE DES METABOLITES URINAIRES APRES EXPOSITION (suite)

Heure de prélèvement après l'ex- position	EXPERIENCE 5 12 ppm x 3 h 25 et 3 ppm x 3 h 35						EXPERIENCE 6 47 ppm x 3 h 45					
	T.C.A. mg/l			T.C.E. mg/l			T.C.A. mg/l			T.C.E. mg/l		
	P	R	m	P	R	m	P	R	m	P	R	m
12 ème	0	18	9	170	40	105	30	25	27,5	290	250	270
24 ème	0	20	10	0	30	15	125	20	72,5	320	140	230
48 ème	0	50	25	0	0	0	60	-	60	90	-	90
72 ème	0	35	17,5	0	0	0	25	30	27,5	0	140	70

heure de prélèvement après l'ex- position	EXPERIENCE 7 200 ppm x 3 h 40						EXPERIENCE 8 165 ppm x 3 h 35								
	T.C.A. mg/l			T.C.E. mg/l			T.C.A. mg/l			T.C.E. mg/l			T.T.C mg/l		
	P	R	m	P	R	m	P	R	m	P	R	m	P	R	m
12 ème	55	35	45	35	285	160	205	8	106	1340	450	900	1500	480	990
24 ème	110	20	65	125	145	135	210	10	110	660	330	495	900	350	625
48 ème	130	30	80	65	65	65	230	15	122,5	790	270	530	1050	300	675
72 ème	130	30	80	45	65	55	210	10	110	710	165	432,5	950	180	565

heure de prélèvement après l'ex- position	EXPERIENCE 9 129 ppm x 3 h 35								
	T.C.A. mg/l			T.C.E. mg/l			T.T.C mg/l		
	P	R	m	P	R	m	P	R	m
12 ème	180	90	135	1 950	785	1 367,5	2 300	950	1 625
24 ème	135	50	92,5	655	110	382,5	850	170	510
48 ème	95	80	87,5	645	200	422,5	800	300	550
72 ème	70	30	50	345	265	305	450	290	370

ULTATS DU DOSAGE DES METABOLITES URINAIRES APRES EXPOSITION (suite)

	EXPERIENCE 10 182 ppm x 7 h 20								
	T.C.A.			T.T.C.			T.C.E.		
	P	R	m	P	R	m	P	R	m
mg/24 h. *	110	100	105	1800	1600	1700	1600	1460	1530
mg/g. créatinine	0,10	0,11	0,105	1,65	1,77	1,71	1,46	1,62	1,54
mg pour D = 1015	179	123	151	2907	1976	2441	2584	1650	2117

	EXPERIENCE 11 126 ppm x 7 h 20								
	T.C.A.			T.T.C.			T.C.E.		
	P	R	m	P	R	m	P	R	m
mg/24 h	180	120	150	1400	900	1150	1220	710	965
mg/g. créatinine	0,1	0,07	0,085	0,82	0,59	0,70	0,69	0,46	0,57
mg pour D = 1015	102,2	64,5	83,3	763,6	487,5	625,5	709	382,5	545,7

	EXPERIENCE 13 350 ppm x 5 h.								
	T.C.A.			T.T.C.			T.C.E.		
	P	R	m	P	R	m	P	R	m
mg/24 h	60	220	140	850	1100	975	730	805	767,5
mg/g. créatinine	0,03	0,10	0,065	0,53	0,53	0,53	0,46	0,39	0,425

* Diurèse des 24 h. suivant la fin de l'exposition

TABEAU N° III

ELIMINATION URINAIRE DU T C A
(Moyenne des résultats des deux sujets)

EXPERIENCE N°	1	2	3	4	5		6	7	8	9	10	11	13
TAUX D'EXPOSITION ppm	65	58	27	35	12	3	47	200	165	129	182	126	350
DUREE DE l'EXPOSITION	3 h 40	3 h 40	3 h 40	3 h 40	3 h 25	3 h 35	3 h 45	3 h 40	3 h 35	3 h 35	7 h 20	7 h 20	5 h.
TEMPS ECOULE APRES L'EXPOSITION	5	6	0	11	9		27,5	45	106	135			
24 h.	2,5	8,5	0	14	10		72,5	65	110	92,5	105	150	140
48 h.	6,5	9	0	27,5	25		60	80	122,5	87,5			
72 h.	0	26	0	25	17,5		27,5	80	110	50			

Ces taux d'air atmosphérique correspondent cependant à des concentrations auxquelles sont exposés le plus souvent, les ouvriers. On peut alors se demander si le test de FUJIWARA, utilisé très largement dans l'industrie a une réelle signification. A noter, cependant que ces expériences correspondent à des expositions uniques, contrairement à ce qui est le cas dans l'industrie.

L'élimination maximum paraît se situer dans les urines recueillies entre 24 et 48 heures sauf dans l'expérience 9, où l'élimination maximum se trouve dans les douze premières heures.

Y a-t-il correspondance entre les taux de T C A éliminés en 72 h. et la concentration de l'air atmosphérique en trichloréthylène ?

On a pour cela calculé le produit concentration de l'air atmosphérique en trichloréthylène x temps d'exposition exprimé en mn. (Tableau IV)

TABLEAU N° IV

ELIMINATION URINAIRE DES T C A DANS LES 72 PREMIERES HEURES

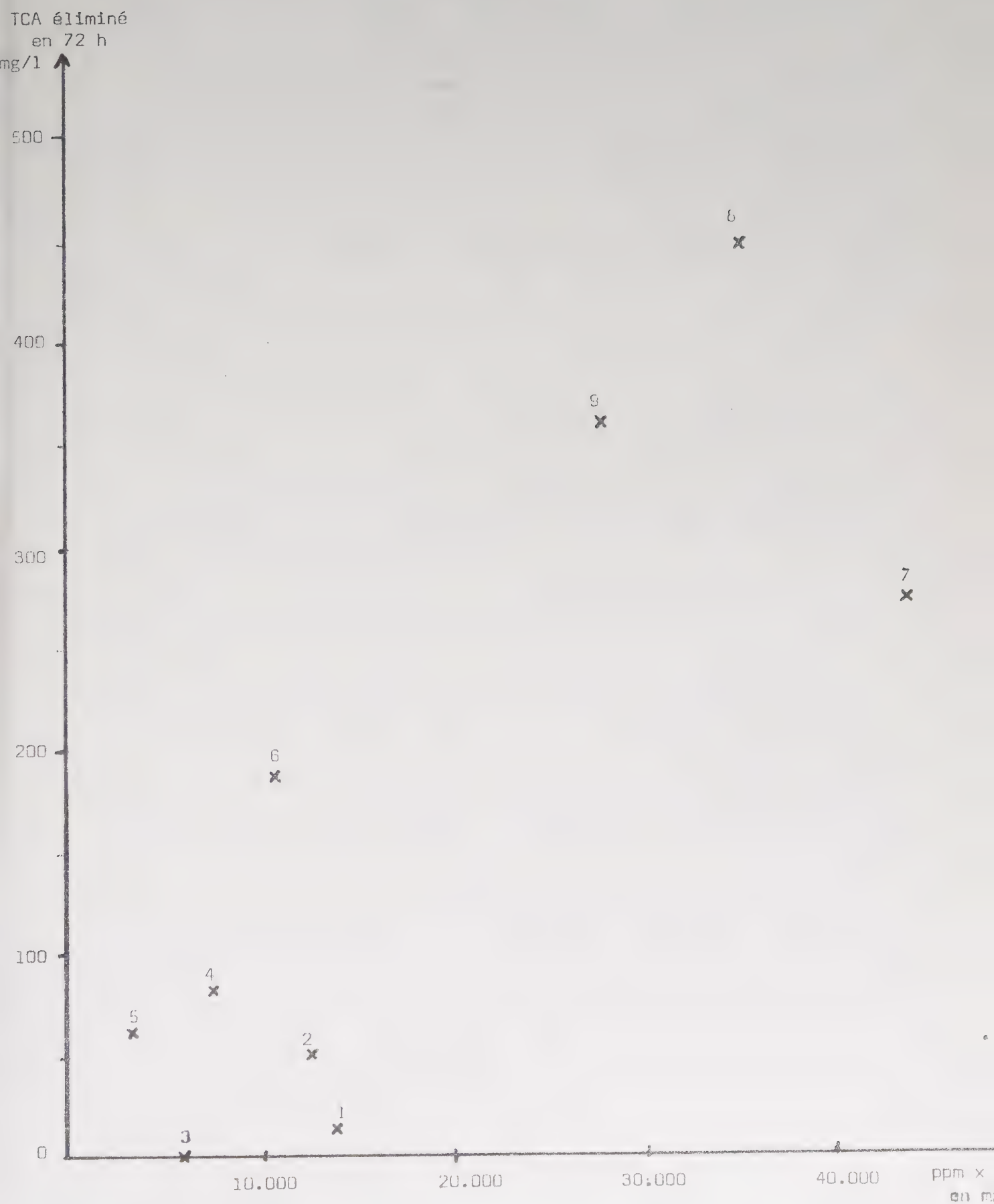
Expérience N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Concentrations atmosphériques x Temps d'exposition en mn.	14.300	12.760	5.940	7.700	3.105	10.575	44.000	35.475	27.735
TCA total des 72 h. après l'exposition en mg	14	49,5	0	77,5	61,5	187,5	270	448,5	365

Ces produits correspondent dans la figure 2bis aux abscisses. De même, on a calculé la quantité totale de T C A éliminé dans les 72 h. suivant l'exposition, représentée en ordonnées.

On obtient des points très dispersés dans la figure. En effet, pour des produits voisins : expérience 6 et expérience 2, la quantité de T C A éliminé est extrêmement différente : 187,5 mg et 49,5 mg.

De même dans l'expérience 7, le produit obtenu est le plus important : 44.000 ppm x mn, on n'a que 270 mg de T C A éliminés alors que dans l'expérience 8, le produit est de 35.475 ppm x mn, 448 mg de T C A sont éliminés

FIGURE 2 bis



ELIMINATION URINAIRE DU T.C.A. DANS LES 72 PREMIERES HEURES

On peut dire qu'il n'y a pas de proportionnalité entre le produit concentration atmosphérique en trichloréthylène x temps d'exposition et la quantité de T C A éliminée dans les 72 premières heures.

Peut-être faudrait-il recueillir la totalité du T C A éliminé après chaque exposition pour obtenir une proportionnalité ? De toutes manières, cela pose le problème de la validité de la surveillance des sujets exposés au trichloréthylène par le dosage du T C A même recueilli sur 24 h.

2.3. Etude de l'élimination urinaire des T C E

On voit sur le tableau V que l'élimination maximum se trouve dans le prélèvement de la 12ème heure ou de la 24ème heure, dans sept cas sur neuf. On sait en effet que celle-ci est maximum entre la 5ème et la 20ème heure, plus précocement que celle du T C A .

Mais il n'y a pas de correspondance entre la concentration de l'air atmosphérique en trichloréthylène et le taux d'élimination maximum.

Ainsi, on peut comparer les expériences 1 et 4 où les concentrations atmosphériques sont dans le rapport 2/1, les taux maximum d'élimination sont respectivement 195 et 265.mg/1.

Ainsi les expériences 6 et 7 / les concentrations atmosphériques sont dans le rapport 1/4, les taux maximum sont de 270 et 160.mg/1.

Y a-t-il correspondance entre les taux du T C E éliminés dans les 72 premières heures et la concentration d'air atmosphérique ?

Comme pour les T C A, on a représenté dans le tableau VI le produit concentration d'air atmosphérique en trichloréthylène x temps d'exposition exprimé en mn en relation avec la quantité totale de T C E éliminé en 72 H.

TABLEAU N° VI

ELIMINATION URINAIRE DU T C E DANS LES 72 PREMIERES HEURES

Expérience n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Concentration atmosphérique ppm x temps d'exposition en mn	14.300	12.760	5.940	7.700	3.150	10.575	44.000	35.475	27.735
T C E total des 72h. après l'exposition en mg	422,5	642,5	220	630	120	660	415	2.357	2.477

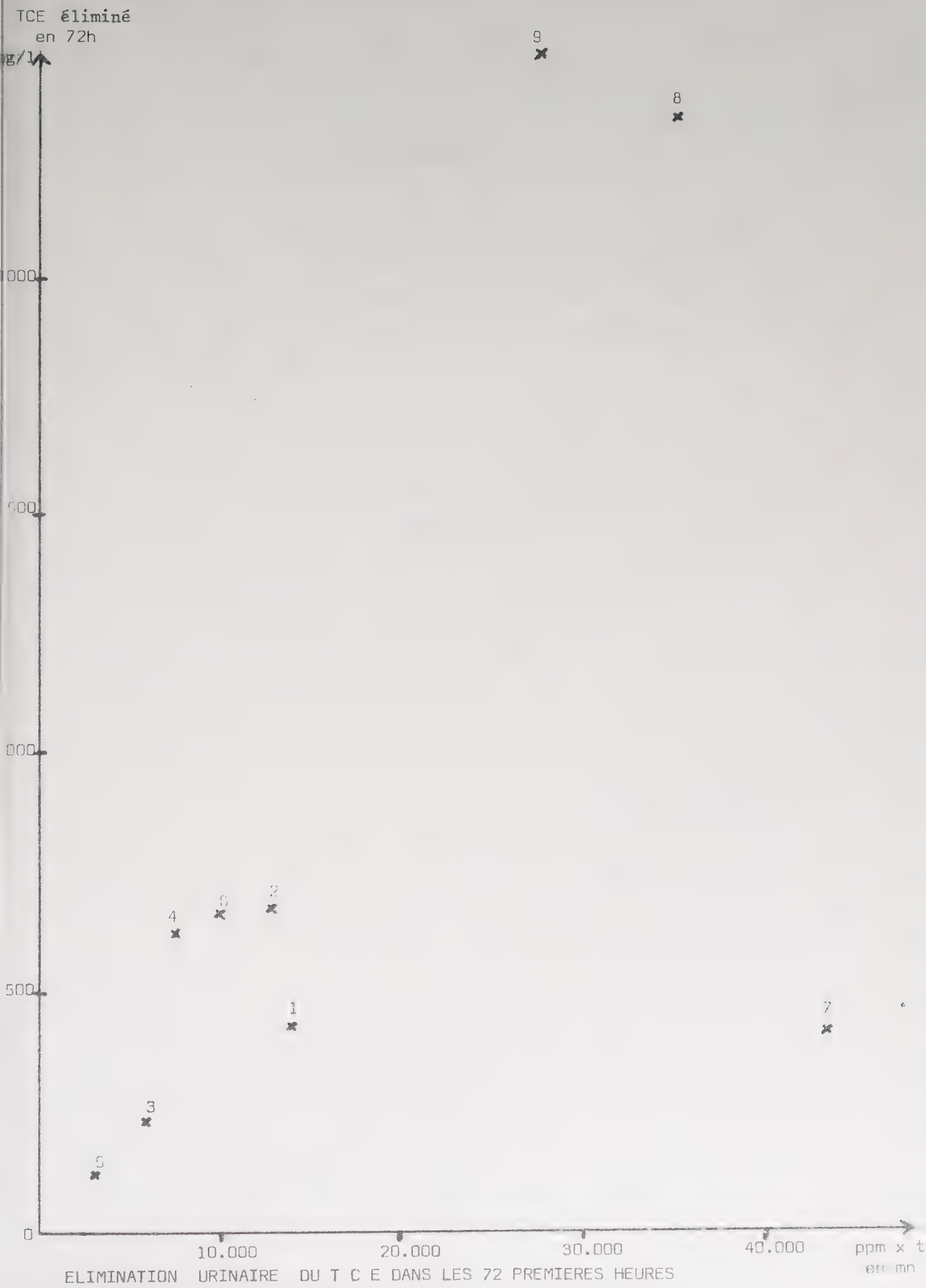
TABLEAU N° V

ELIMINATION URINAIRE DU T.C.E.

(Moyenne des résultats des deux sujets)

EXPERIENCE N°	1	2	3	4	5		6	7	8	9	10	11	13
TAUX D'EXPOSITION ppm	65	58	27	35	12	3	47	200	165	129	182	126	350
DUREE D'EXPOSITION	3 h 40	3 h 40	3 h 40	3 h 40	3 h 25	3 h 35	3 h 45	3 h 40	3 h 35	3 h 35	7 h 20	7 h 20	5 h.
TEMPS ECOULE PRES 1'EXPOSITION	137,5	142,5	70	150	105		270	160	900	1367,5			
24 h.	195	125	90	145	15		230	135	495	382,5	1530	965	767,5
48 h.	90	200	60	265	0		90	65	530	422,3			
72 h.	0	175	0	70	0		70	55	432,5	305			

FIGURE 3



La représentation graphique correspond à la figure 3.

En dehors de l'expérience 7, on obtient des résultats assez groupés. Cela pourrait correspondre au fait que le T C E s'élimine plus rapidement que les T C A ; dans les 72 premières heures, on a un reflet partiel de l'exposition.

2.4. Etude de l'élimination urinaire des T T C

Le dosage des T T C a été fait de l'expérience 8 à l'expérience 13, nous avons donc peu de résultats (Tableau VII). De plus, à partir de l'expérience 10, seule l'étude des urines des 24 premières heures a été pratiquée.

TABLEAU N° VII

ELIMINATION URINAIRE DES T T C (moyenne des résultats)

Expérience N°	T T C (moyennes)				
	8	9	10	11	13
Taux d'exposition en ppm	165	129	182	126	350
Temps d'exposition	3 h 35	3 h 35	7 h 20	7 h 20	5 h.
C en ppm x t en mn.	35.475	27.735	80.080	55.440	105.000
Temps écoulé après la fin de l'exposition					
12ème h	990 mg	1.625 mg			
24ème h	625 mg	510 mg			
Quantité totale éliminée pendant les 24 premières heures	1.615 mg	2.135 mg	1.530 mg	965 mg	768 mg
48ème heure	675 mg	550 mg			
72ème heure	565 mg	370 mg			

On peut donc comparer utilement les quantités moyennes émises dans les 24 premières heures.

Ces résultats, une fois encore ne sont pas probants

2.4.1. Comparaison du taux d'élimination des T T C en fonction de la concentration atmosphérique.

Si à la plus faible exposition : 126 ppm dans l'expérience 11, correspond une quantité totale de T T C peu importante : 965 mg, la plus faible quantité de T T C : 768 mg se trouve dans l'expérience 13 où l'exposition était la plus importante : 350 ppm.

Cette quantité est deux fois plus faible que dans l'expérience 10; où la concentration atmosphérique correspond à la moitié de celle de l'expérience 13.

2.4.2. Comparaison en fonction du produit concentration atmosphérique X temps (en mn) (figure 3 bis). Cette étude n'apporte aucun résultat puisqu'au produit le plus faible : expérience 9, correspond la quantité de T T C éliminée la plus importante : 2.135 mg. Donc, le dosage des dérivés chlorés totaux dans les urines des 24 premières heures ne peut être un index d'exposition.

2.5. Comparaison des résultats exprimés par g. de créatinine et de ceux rapportés à la densité 1015

Tous les résultats sont rassemblés dans le Tableau VIII

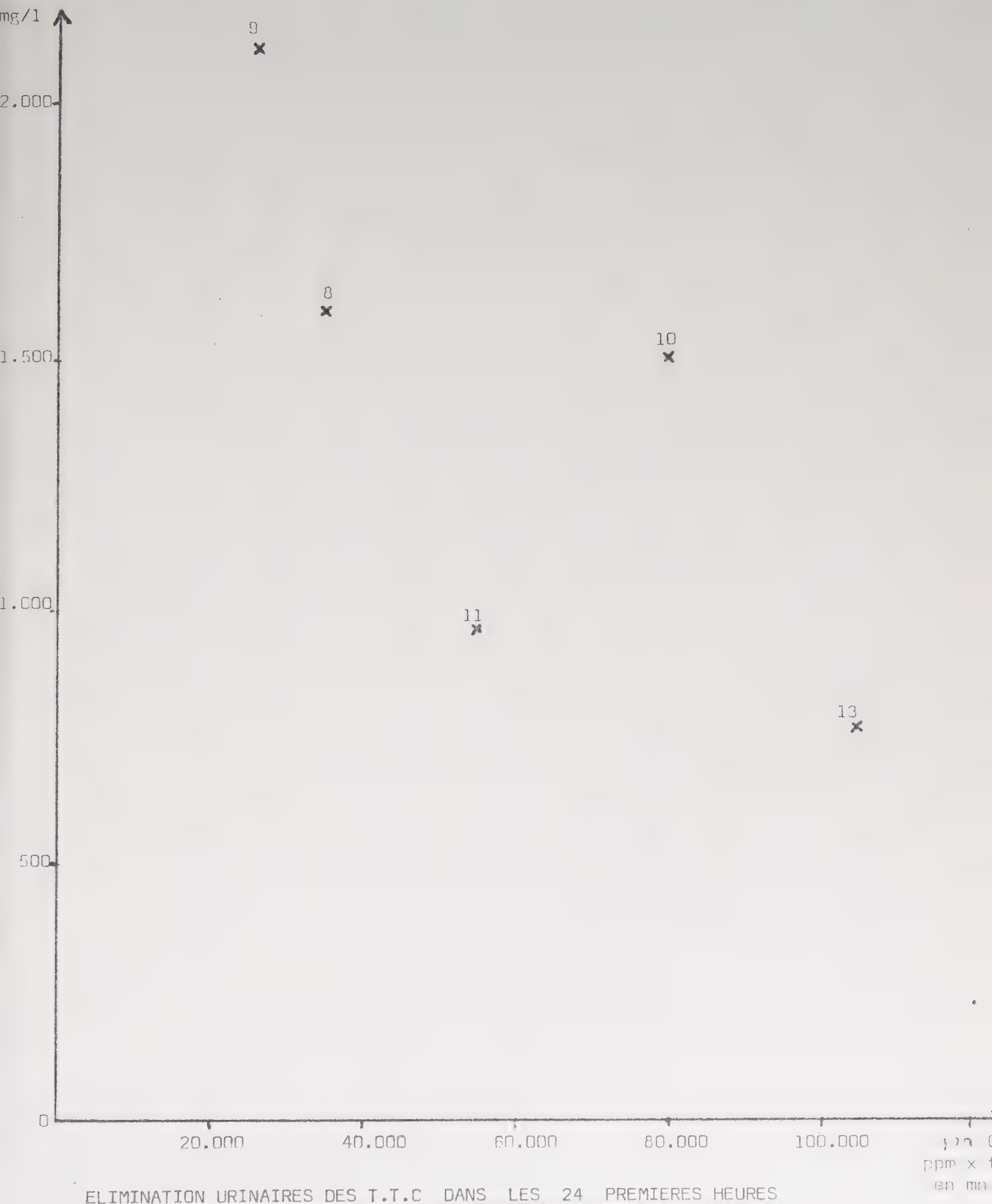
Les résultats rapportés au gramme de créatinine, ainsi que ceux rapportés à la densité 1015 n'apportent aucune amélioration quant à l'interprétation des résultats, que l'on tienne compte de la concentration atmosphérique, ou même du produit concentration atmosphérique x temps (exprimé en mn).

3. DONNEES DE LA LITTERATURE

3.1. SOUCEK (38) constate qu'il existe des variations individuelles considérables dans les quantités de T C A éliminées, après exposition expérimentale. Il n'explique pas l'origine de ces fluctuations mais montre que le dosage de T C A sur un échantillon d'urine ne permet pas de juger de l'exposition. Le recueil d'urines de 24 h. est indispensable pour le faire. Il trouve en général, que la quantité de T C E éliminée est le double de celle de T C A.

FIGURE 3 bis

TTC éliminé les
premières heures



TABEAU N° VIII

COMPARAISON DES RESULTATS URINAIRES RAPPORTES AU GRAMME DE CREATININE ET A LA DENSITE 1015

Exp. n°	C ppm	Durée de l' exposition	C ppm x t mn	T C A			T C E			T T C		
				mg/24 h	mg/g.créat.	D.1015	mg/24h	mg/g.créat.	D 1015	mg/24h	mg/g. créat.	D 1015
10	182	7 h 20 440 mn	80.080	105	0,105	151	1530	1,54	2.117	1.700	1,71	2.441
11	126	7 h 20 440 mn	55.440	150	0,085	83,3	965	0,575	546	1.150	0,70	625
13	350	5 h 300 mn	105.100	140	0,065		767	0,425		975	0,53	

3. 2 . BARTONICEK (6) de même montre qu'il y a de considérables variations individuelles dans le pourcentage de trichloréthylène métabolisé en T C A. En outre, quand l'exposition dure plusieurs jours, ce pourcentage décroît. Dans ces expériences, BARTONICEK trouve que l'excrétion de T C E et T C A se fait dans un rapport moyen de 1,44 (de 1,20 à 1,81) Nous n'avons pas calculé ce même rapport mais il variait apparemment dans de bien plus larges proportions.

3. 3. Pour OGATA (32) qui pratique des déterminations dans les urines de T C A et de T C E, heure par heure pendant les 24 premières heures (temps d'exposition compris) l'excrétion de T C E atteint un maximum une heure après la fin de l'exposition, quelque soit la durée de celle-ci.

Pour le T C A, l'excrétion maximum est obtenue à des temps différents selon la durée de l'exposition : 42 h après la cessation d'une exposition de 7 h.

69 h après la cessation d'une exposition de 3 h.

En outre, il montre qu'il existe une relation presque linéaire entre le produit concentration atmosphérique x temps d'exposition et l'excrétion totale en 100 h. des T C A, T C E et T T C

3.4. IKEDA (23) constate que les concentrations urinaires totales des T T C et du T C E sont proportionnelles à la concentration atmosphérique du trichloréthylène, celles du T C A ne l'étant que pour des concentrations inférieures à 50 ppm et non pour des concentrations supérieures

3.5. NOMIYAMA (29) en étudiant le métabolisme du trichloréthylène ; rétention, absorption, élimination urinaire, estime que le dosage du T C A n'est pas un bon indice d'exposition, contrairement à ce qui a été dit par d'autres auteurs (3), (19) : d'abord parce que le T C A n'est pas le métabolite principal du trichloréthylène, puis parce que le T C A n'a pas un taux constant après l'exposition, enfin, parce que la femme élimine plus de T C A que l'homme dans les 24 premières heures. Pour lui, le dosage des dérivés trichlorés totaux serait un meilleur reflet de l'exposition au trichloréthylène.

3.6. Pour LOWRY (27) le dosage du T C A serait le reflet de l'exposition cumulative pendant une semaine de travail, le T C E restant un indice de l'exposition de la journée.

4. CONCLUSION

Dans l'ensemble ces données assez discordantes, bien qu'obtenues souvent dans des conditions quasi expérimentales, donnent à penser que les mesures effectuées en pratique sur des échantillons ponctuels ne donnent qu'une idée très imparfaite de l'exposition.

Le problème est alors de savoir si les dosages dans l'air expiré ont à cet égard plus de valeur.

D R E S U L T A T S des E X P E R I E N C E S de D O S A G E du T R I - C H L O R E T H Y L E N E D A N S L ' A I R E X P I R E

Nous étudierons successivement les résultats de nos expériences, puis les données de la littérature avant de conclure.

1 R E S U L T A T S

L'ensemble des résultats de nos 13 expériences est réuni dans le tableau IX.

Ces expériences peuvent être divisées en 3 groupes. Les deux derniers groupes constitués respectivement par les expériences 8 à 11, et 12 et 13 ayant pour but de préciser certaines données apportées par le premier groupe (expériences 1 à 7).

1.1 Expériences de 1 à 7

1.1.1 L'expérience 4 n'a pas été exploitée. En effet, les résultats obtenus sont paradoxaux : les taux de trichloréthylène expiré après 1 h 5 et 3 h 5 sont supérieurs à ceux obtenus après 5 et 35 mn. La seule explication possible est que les tubes furent intervertis lors du transport ou de l'analyse mais cela n'a pu être prouvé.

1.1.2 De même, l'expérience 5 n'a pas non plus été retenue : ses résultats peuvent en effet apparaître paradoxaux. Les taux de trichloréthylène les plus importants sont retrouvés après 1 h 5'. L'exposition a été faite en 2 fois : 3 h 25 à 12 ppm, puis 3 h 35 à 3 ppm. Il est possible que le prélèvement de la 6ème minute soit le reflet de l'exposition la plus récente, c'est-à-dire faible, alors que les prélèvements des 30ème et 60ème minutes sont le reflet de l'exposition globale. Cette possibilité sera en fait étudiée dans une autre expérience. Mais, une autre explication possible est ici aussi, l'erreur sur les tubes.

1.1.3 Expériences 1-2-3-6-7 A partir des résultats obtenus, ont été réalisées les figures 4, 5, 6, 7, 8 correspondant à ces expériences. Les temps d'exposition sont les mêmes : 3 h 40' ou 3 h 45 .

La courbe d'élimination du trichloréthylène est l'allure exponentielle.

Au bout de la 3ème heure, la plus grande partie du trichloréthylène qui sera éliminée par voie respiratoire, a été éliminée.

Cela est surtout visible dans les expériences 1 et 3 mais, c'est dans cette dernière, il est vrai, que la concentration atmosphérique est la plus basse durant l'exposition

TABLEAUX - IX -

RESULTATS DU DOSAGE DE L'AIR EXPIRE APRES L'EXPOSITION

Expérience 1 65 ppm x 3H 40 (+) (+ +)			
Heure de prélèvement après expo- sition	P(x) ppm	R(x) ppm	Moyenne ppm (x x)
5mn	7	7	7
35mn	7	7	7
1h5	6	6	6
3h20	2	1	1,5
15h30	1	1	1

Expérience 2 58 ppm x 3H 40			
Heure de prélèvement après expo- sition	P ppm	R ppm	Moyenne ppm
5mn	17	18	17,5
35mn	18	20	19
1h5	13	17	15
3h50	10	11	10,5
15h35	4	5	4,5

Expérience 3 27 ppm x 3H 40			
Heure de prélèvement après expo- sition	P ppm	R ppm	Moyenne ppm
5mn	9	10	9,5
35mn	6	8	7
1h5	6	8	7
3h45	1	1	1
15h55	1	1	1

Expérience 4 35 ppm x 3H 40			
Heure de prélèvement après expo- sition	P ppm	R ppm	Moyenne ppm
5mn	8	7	7,5
35mn	9	9	9
1h5	14	12	13
3h5	13	12	12,5
15h10	3	3	3

(+) : concentration moyenne dans l'atmosphère

(+ +) : durée de l'expérience

(x) : P et R = deux volontaires

(x x) : moyenne des deux valeurs

Résultats du dosage de l'air expiré après exposition (suite)

Expérience 5 12 ppm x 3h25 et 3 ppm x 3h35			
Heure de prélèvement après expo- sition	P ppm	R ppm	Moyenne ppm
6mn	6	6	6
30mn	8	9	8,5
1h	9	9	9
3h15	8	6	7
16h10	3	3	3

Expérience 6 47 ppm x 3h45			
Heure de prélèvement après expo- sition	P ppm	R ppm	Moyenne ppm
5mn	19	13	16
30mn	11	7	14
1h	8	5	6,5
3h25	5	3	4
15h40	2	1	1,5

Expérience 7 200 ppm x 3h40			
Heure de prélèvement après expo- sition	P ppm	R ppm	Moyenne ppm
10mn	29	25	27
40mn	17	11	14
1h10	5	4	4,5
3h15	7	8	7,5
16mn	2	6	3

Expérience 8 165 ppm x 3h35			
Heure de prélèvement après expo- sition	P ppm	R ppm	Moyenne ppm
5mn	25	21	23
35mn	11	9	10
1h5	8	7	7,5
3h10	2	2	2
15h55	1	1	1

Résultats du dosage de l'air expiré après exposition (suite)

Expérience 9 129 ppm x 3h35			
Heure de prélèvement après expo- sition	P ppm	R ppm	Moyenne ppm
5mn	14	16	15
35mn	10	9	1,5
1h5	7	6	6,5
3h5	3	2	2,5
10h25	1	1	1

Expérience 10 182 ppm x 7h20			
Heure de prélèvement après expo- sition	P ppm	R ppm	Moyenne ppm
5mn	30	34	32
31mn	14	15	14,5
1h1	10	11	10,5
2h3	6	4	5
3h3	5	4	4,5
4h3	5	3	4
5h	5	2	3,5
6h	3	2	2,5
16h15	1	1	1

Expérience 11 126 ppm x 7h20			
Heure de prélèvement après expo- sition	P ppm	R ppm	Moyenne ppm
5mn	14	10	12
26mn	6	6	6
1h	6	5	5,5
2h5	6	3	4,5
3h10	4	2	3
4h	4	2	3
5h	2	2	2
6h	2	2	2
16h10	1	1	1

Résultats du dosage de l'air expiré après exposition (suite)

Expérience 12 400 ppm x 30 ppm			
Heure de prélèvement après expo- sition	P ppm	R ppm	Moyenne ppm
1mn	43		37
2mn30		31	
6mn30	28		24,5
8mn		21	
11mn	16		15
12mn30		14	
15mn	14		13
16mn30		12	
20mn	12		10,5
21mn30		9	
25mn	9		8,5
26mn30		8	
29mn30	8		8
31mn		8	
34mn	8		7,5
36mn		7	

Expérience 13 350 ppm x 5h			
Heure de prélèvement après expo- sition	P ppm	R ppm	Moyenne ppm
2h	8	2	5
2h30	6	2	4
3h	3	2	2,5
3h30	2	2	2
4h	3	2	2,5
4h30	2	2	2
5h	3	1	2
5h30	2	2	2
6h	2	2	2
6h30	2	1	1,5
7h	1	1	1
7h30	1	1	1
8h	2	1	1

FIGURE 4

- 42 -

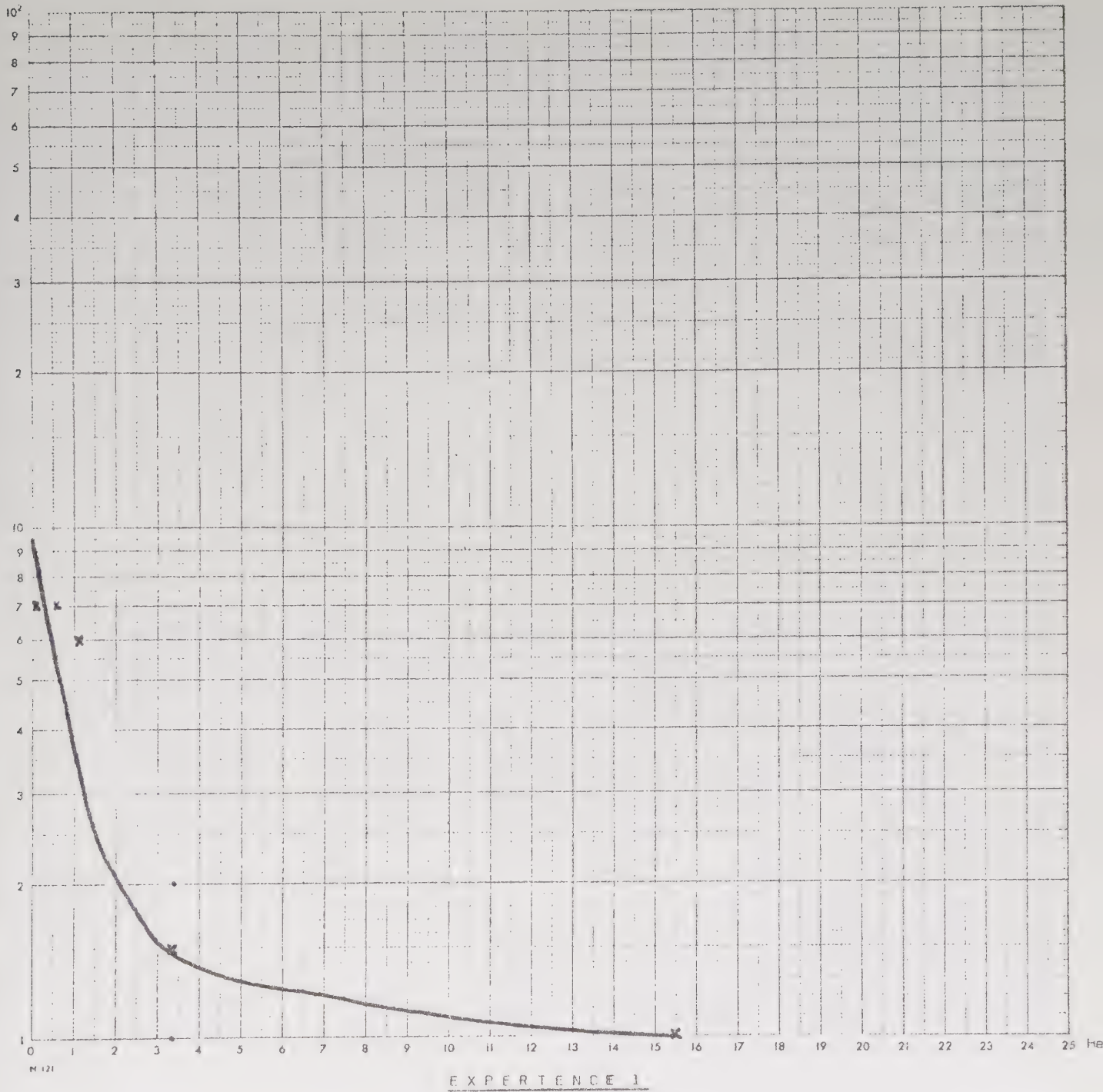


FIGURE 5

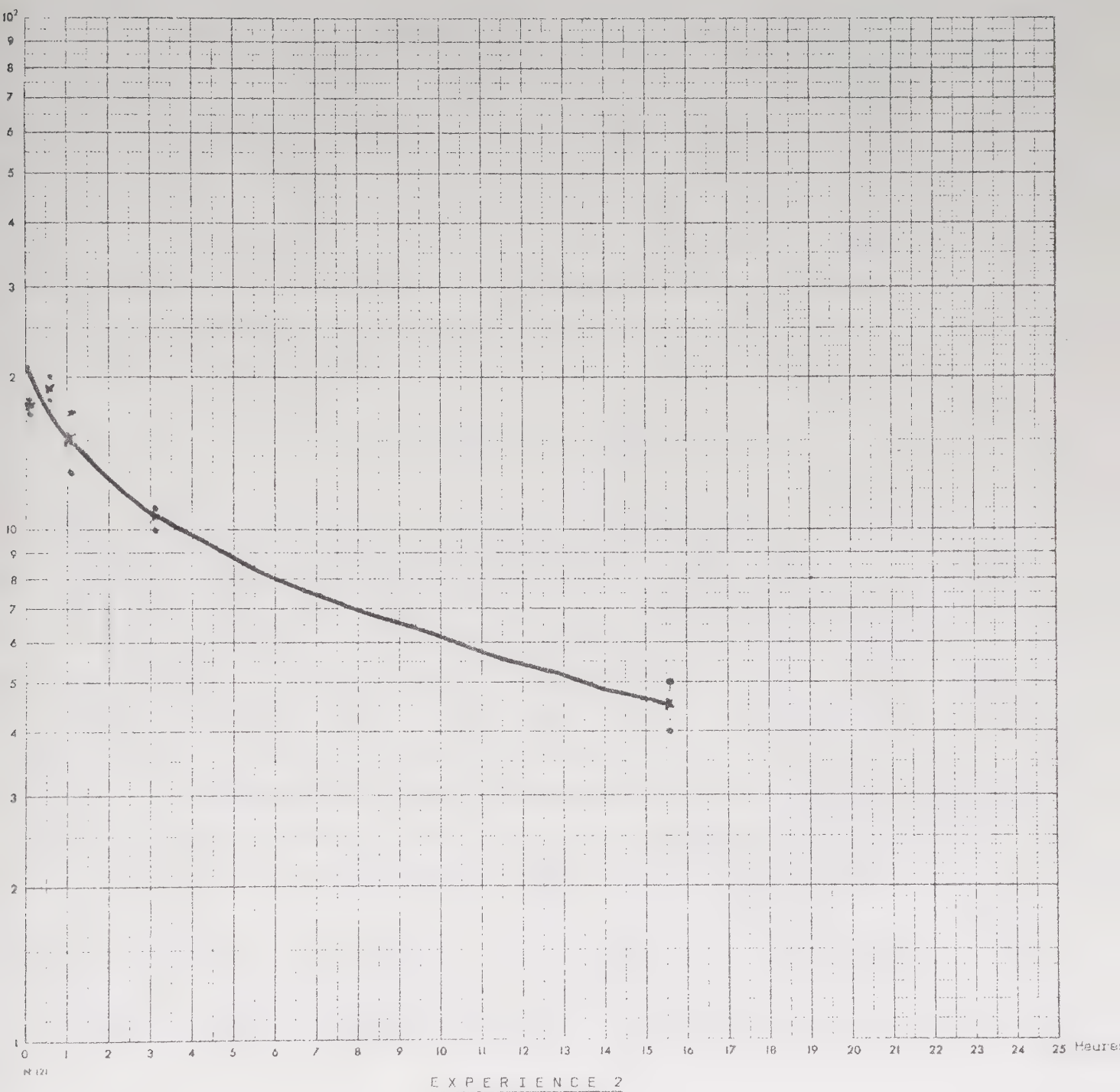


FIGURE 6

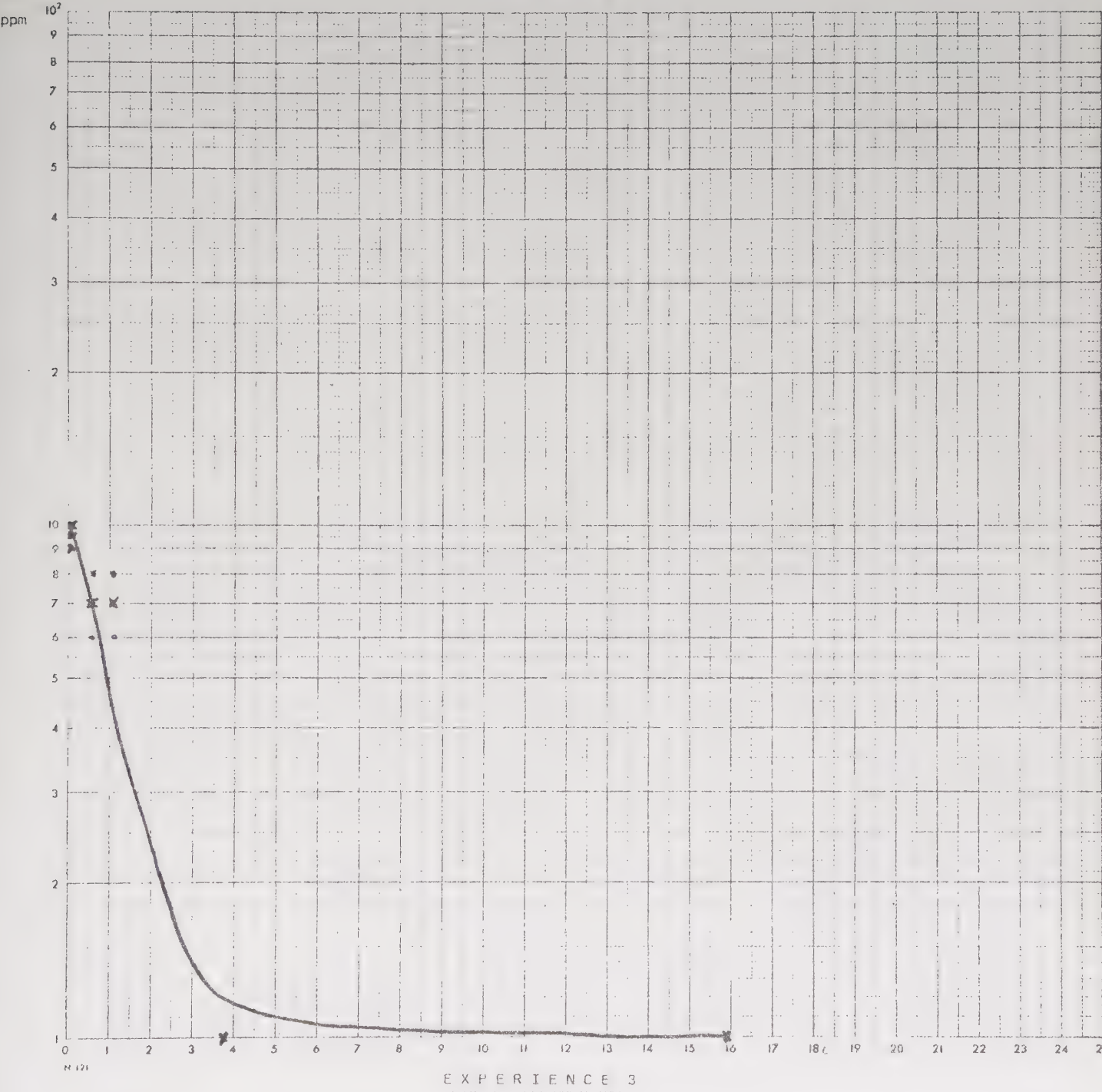


FIGURE 7

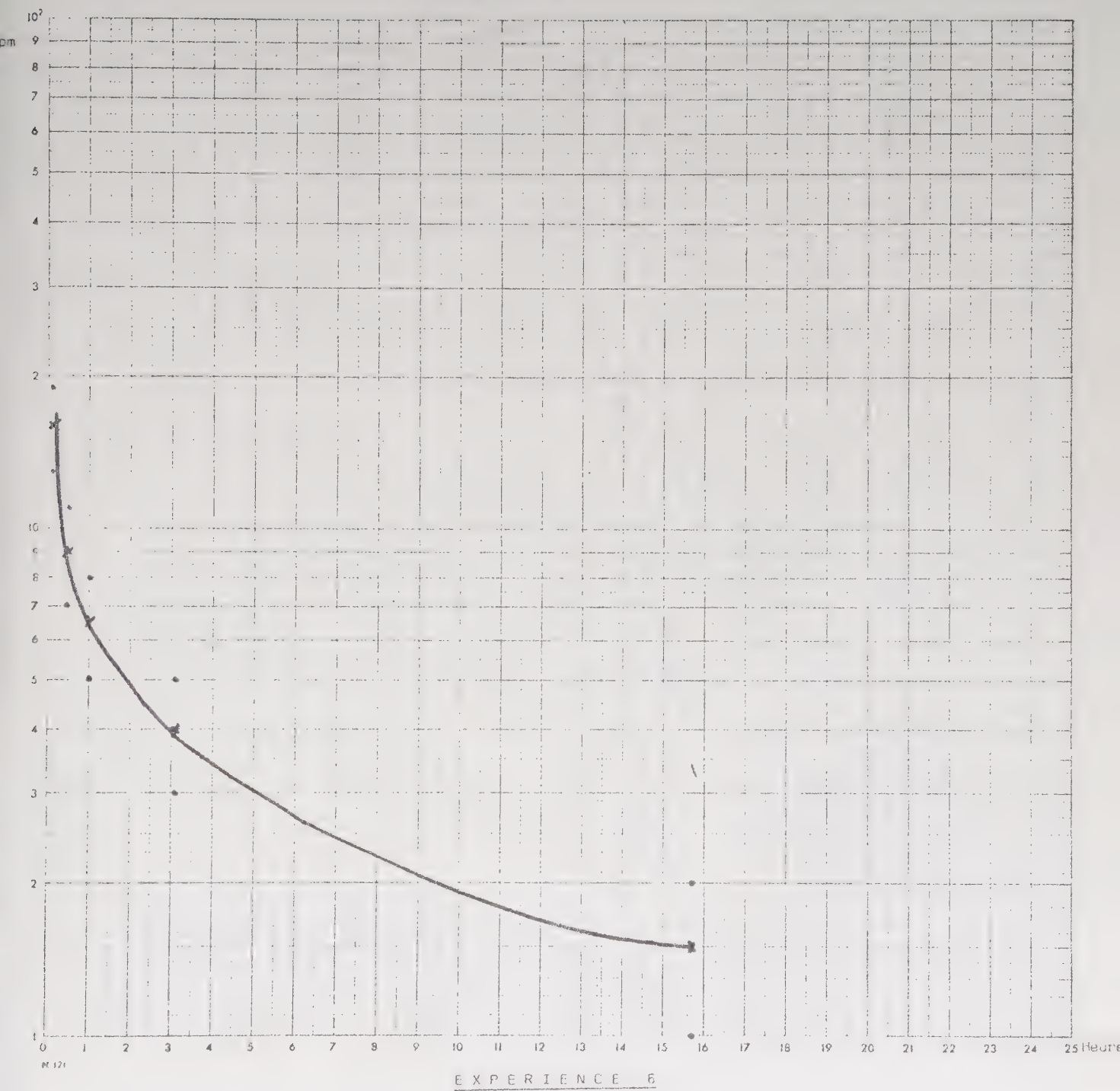
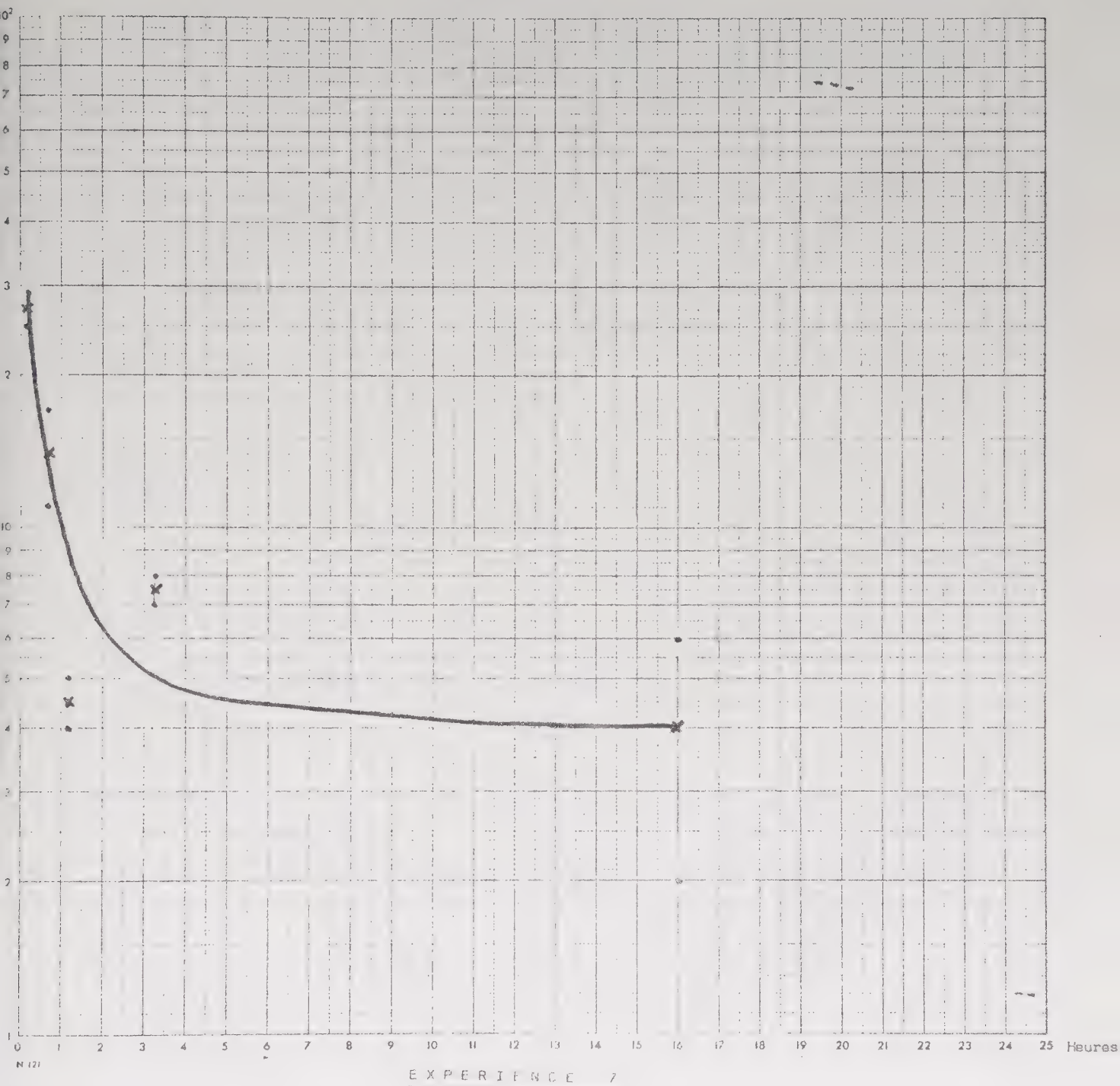


FIGURE 8



Dans le tableau X, nous avons comparé les expériences en les classant selon leur taux d'exposition par ordre croissant.

Comparaison des données d'expériences 1-2-3-6-7

(cf tableau IX)

Expérience n°	3	6	2	1	7
Taux Exposition en ppm	27	47	58	65	200
Durée exposition	3h40	3h45	3h40	3h40	3h40
Temps de prélèvement					
5	9,5*	16	17,5	7	27
35	7	9	19	7	14
1h 5'	7	6,5	15	6	4,5
3h	1	4	10,5	1,5	7,5
15h	1	1,5	4,5	1	4

* Moyenne des résultats des deux volontaires

TABLEAU X

Les quantités de trichloréthylène éliminées à la 5ème mn, sont en relation avec le taux d'exposition ; à la plus forte exposition : 200 ppm, dans l'expérience 7, correspond 27 ppm éliminés à la 5ème minute : la plus faible exposition, 27 ppm dans l'expérience 3, correspond 9,5 ppm. Seule l'expérience 1 n'est pas en accord avec cette conclusion. En effet, lors de celle-ci, les deux volontaires ne ont pas restés en permanence auprès de la pompe à trichloréthylène, mais, se sont promenés dans l'atelier où, là, la teneur en trichloréthylène devait être inférieure à 65 ppm. Les courbes d'élimination du trichloréthylène restent grossièrement parallèles entre elles (figure 9) : plus l'exposition a été forte, plus on trouve de trichloréthylène dans l'air expiré à la 3ème et à la 15ème heures.

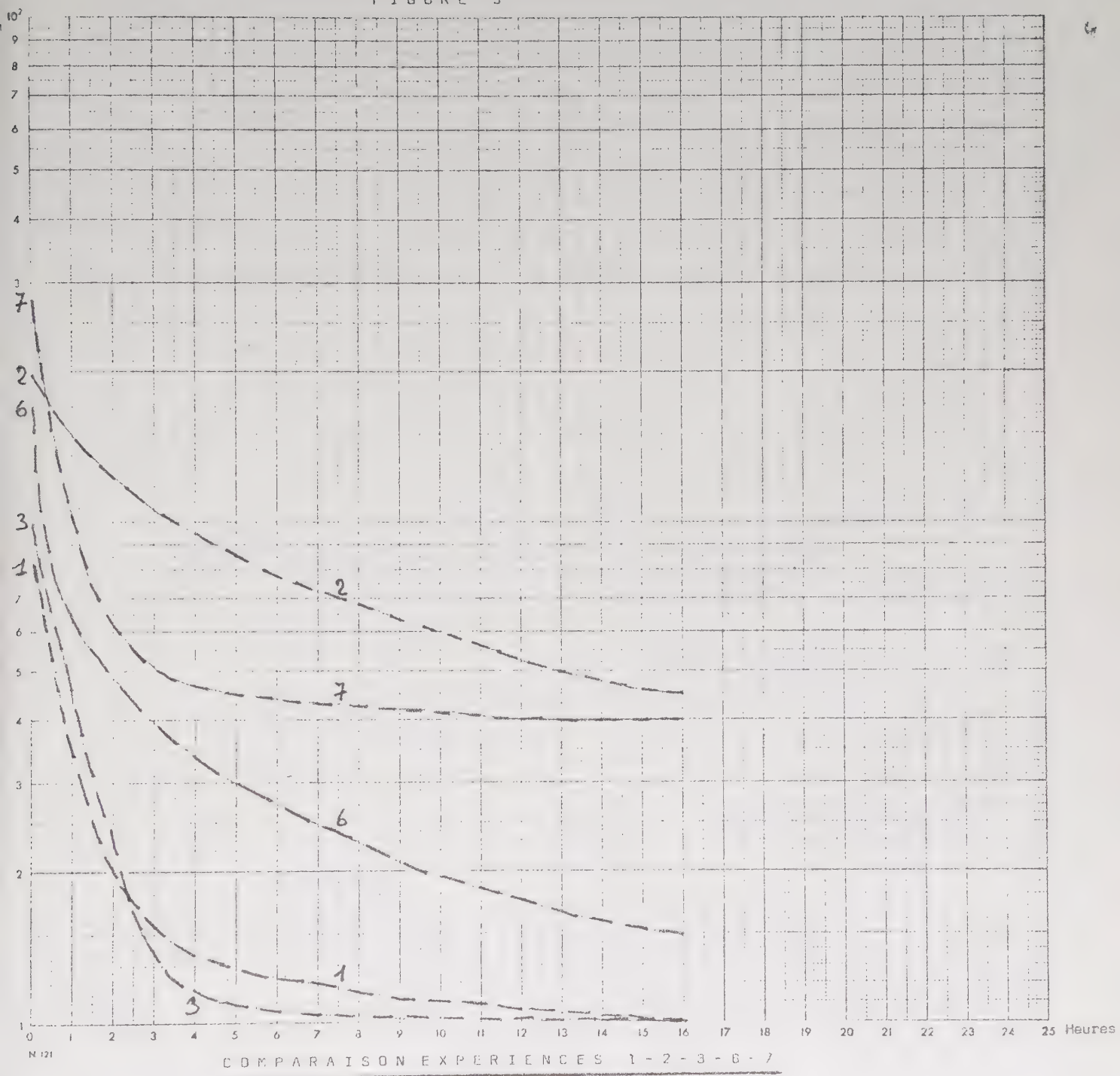
Il apparaît également, sur cette figure, que les courbes présentent 2 pentes :

- une première pente correspondant à l'élimination des 2 ou 3 premières heures,

- une deuxième pente correspondant à une élimination beaucoup plus longue.

Enfin, nous n'avons pas recueilli l'air expiré entre la fin de l'expérience et la 5ème minute ; nous ne savons pas ce qui se passe pendant cette période.

FIGURE 9



1.1.4 La concentration atmosphérique pendant l'exposition nous est donnée par la quantité de trichloréthylène piégée : c'est un taux moyen. Or, au cours des expériences, nous nous apercevions par des dosages ponctuels avec l'appareil Draeger que les concentrations variaient. Nous nous sommes demandé si ces variations d'élimination notées dans les premiers prélèvements ne pourraient pas s'expliquer ainsi : les premiers échantillons seraient le reflet de la quantité de trichloréthylène qui reste dans le poumon en fin d'exposition, donc directement en relation avec la concentration atmosphérique en fin d'exposition ; les prélèvements ultérieurs étant le reflet de la concentration moyenne de toute l'exposition. Nous avons donc décidé d'éprouver des hypothèses dans une deuxième série d'expériences.

1.2 Expériences de 8 à 11

1.2.1 Etude des expériences 8 et 9

- Les deux expériences ont la même durée d'exposition : 3 h 35.
- Nous avons réalisé au cours de ces 2 expériences, des concentrations atmosphériques variables mesurées par l'appareil Draeger.

- * Expérience 8 : 1 h 50 à des concentrations comprises entre 30 et 75 ppm,

- 1 h 45 à des concentrations atteignant 190 à 200 ppm, soit une concentration moyenne de 165 ppm.

- * Expérience 9 : 1 h 50 à des concentrations supérieures à 300 ppm,

- 1 h 45 à des concentrations inférieures à 50 ppm, soit une concentration moyenne de 129 ppm (assez proche de la précédente).

- Le prélèvement obtenu à la 5ème minute est en rapport avec la concentration des dernières minutes de l'exposition (tableau IX).

- . 23 ppm pour l'expérience 8 où la concentration en trichloréthylène est forte en fin d'exposition,

- . 15 ppm pour l'expérience 9 où la concentration en trichloréthylène est faible en fin d'exposition.

- A partir de la 35ème minute, il y a très peu de différence dans la quantité de trichloréthylène éliminée pour un prélèvement fait au même moment. pour les deux expériences.

- Les courbes sont superposables : figures 10 et 11

- Les quantités éliminées à ce moment, sont en rapport avec la concentration moyenne de l'exposition.

FIGURE 10

- 50 -

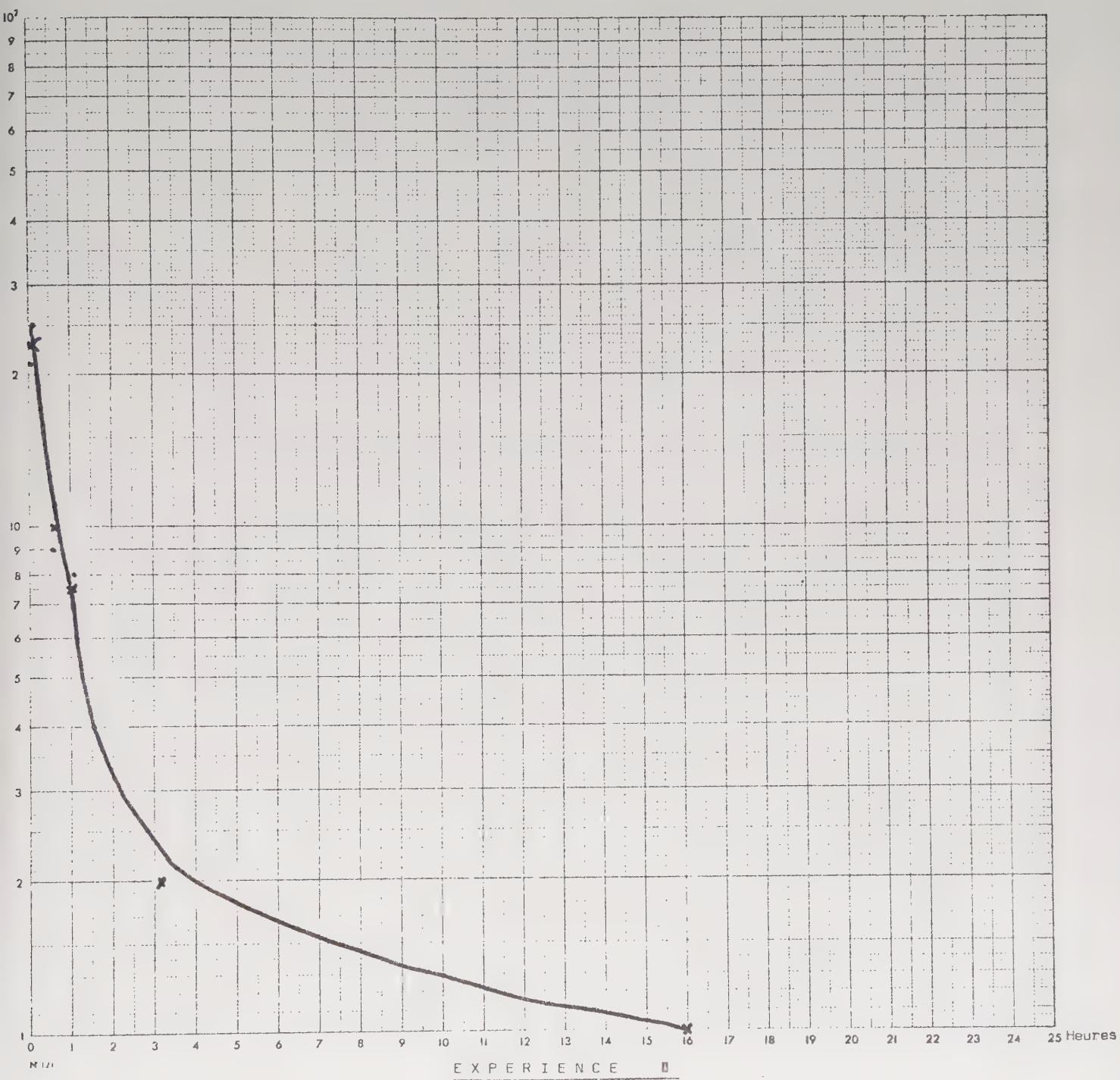
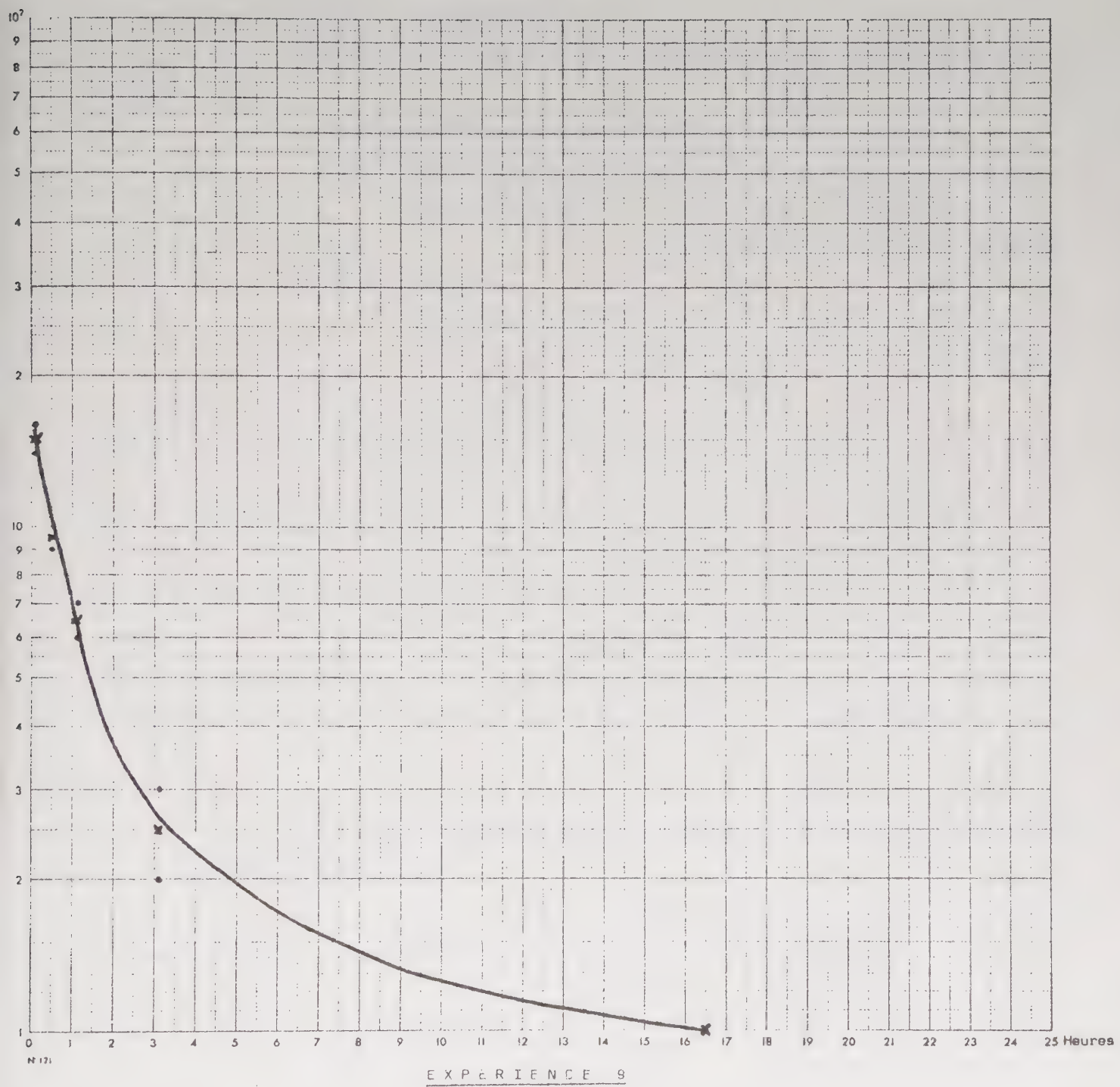


FIGURE 11



1.2.2 Etude des expériences 10 et 11

Ces deux expériences ont le même but que les deux expériences précédentes.

- Le temps d'exposition est double : 7 h 20.

- Les concentrations sont variables au cours de l'exposition.

* Expérience 10 : 3 h 40 à 83 ppm 1 h d'arrêt,
3 h 40 à 280 ppm, soit une concentration
moyenne de 182 ppm.

* Expérience 11 : 3 h 40 à 170 ppm 1 h d'arrêt,
3 h 40 à 83 ppm, soit une concentration
moyenne de 126 ppm (proche de la précédente).

- Nous vérifions bien que le prélèvement de la 5ème minute est en rapport étroit avec la concentration en fin d'exposition (tableau IX):

* Expérience 10 : 32 ppm alors que la concentration est forte en fin d'exposition : 280 ppm,

* Expérience 11 : 12 ppm alors que la concentration est faible en fin d'exposition : 83 ppm.

- A partir de la 2ème heure, les quantités éliminées sont assez voisines et superposables, avec une légère supériorité des taux prélevés après l'expérience 10 qui avait eu lieu à une concentration de 182 ppm (figures 12 et 13).

1.2.3 Comparaison des expériences 8 et 10, 9 et 11 (cf tableaux XI et XII, et figures 14 et 15).

Les expériences ont comme intérêt d'avoir 2 à 2 des taux d'exposition comparables et des temps d'exposition double l'un de l'autre :

* Expérience 8	$\left[\begin{array}{l} 168 \text{ ppm} \\ 3 \text{ h } 35 \end{array} \right.$	et	* Expérience 10	$\left[\begin{array}{l} 182 \text{ ppm} \\ 7 \text{ h } 20 \end{array} \right.$
* Expérience 9	$\left[\begin{array}{l} 129 \text{ ppm} \\ 3 \text{ h } 35 \end{array} \right.$	et	* Expérience 11	$\left[\begin{array}{l} 126 \text{ ppm} \\ 7 \text{ h } 20 \end{array} \right.$

FIGURE 12

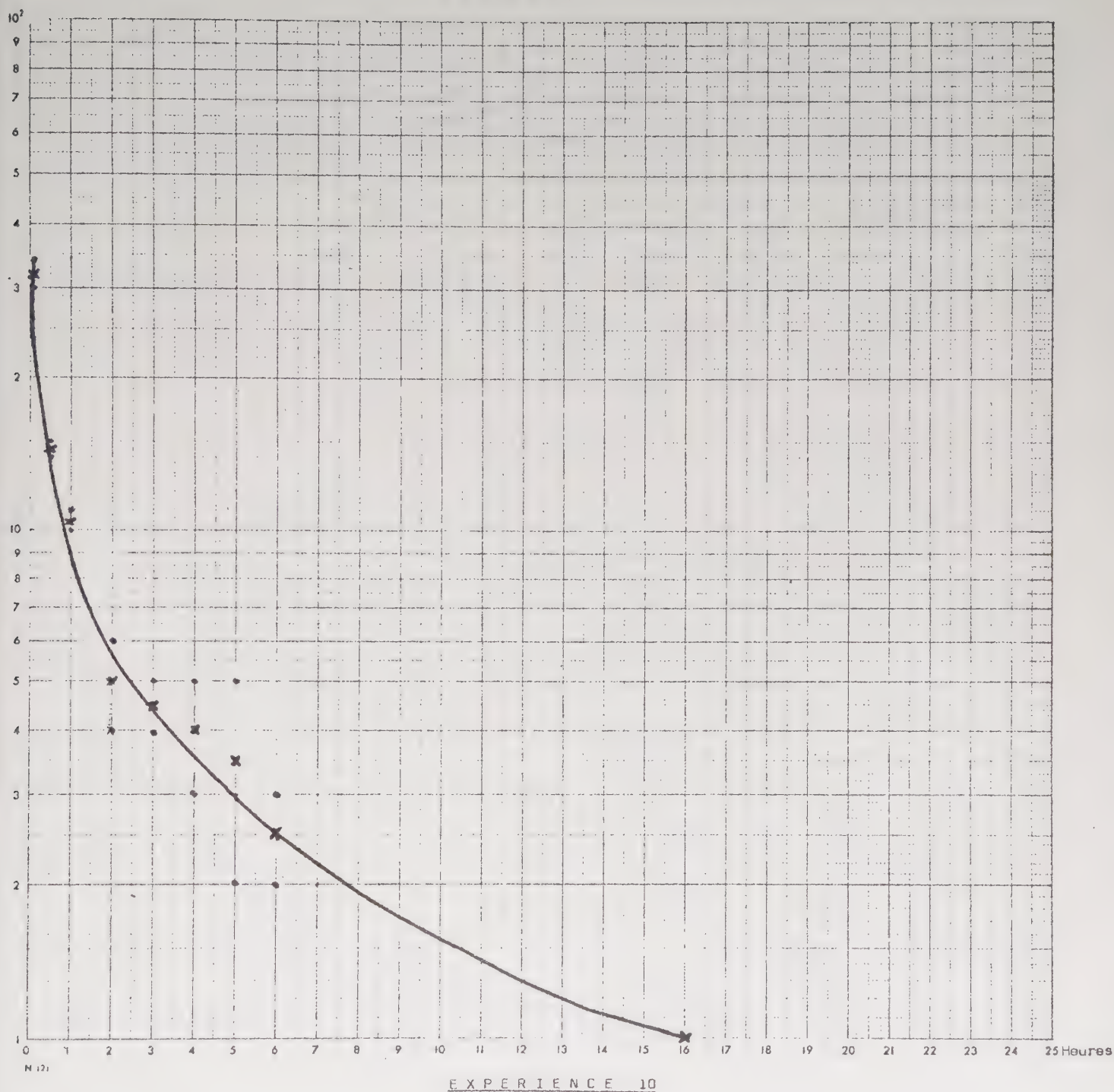


FIGURE 13

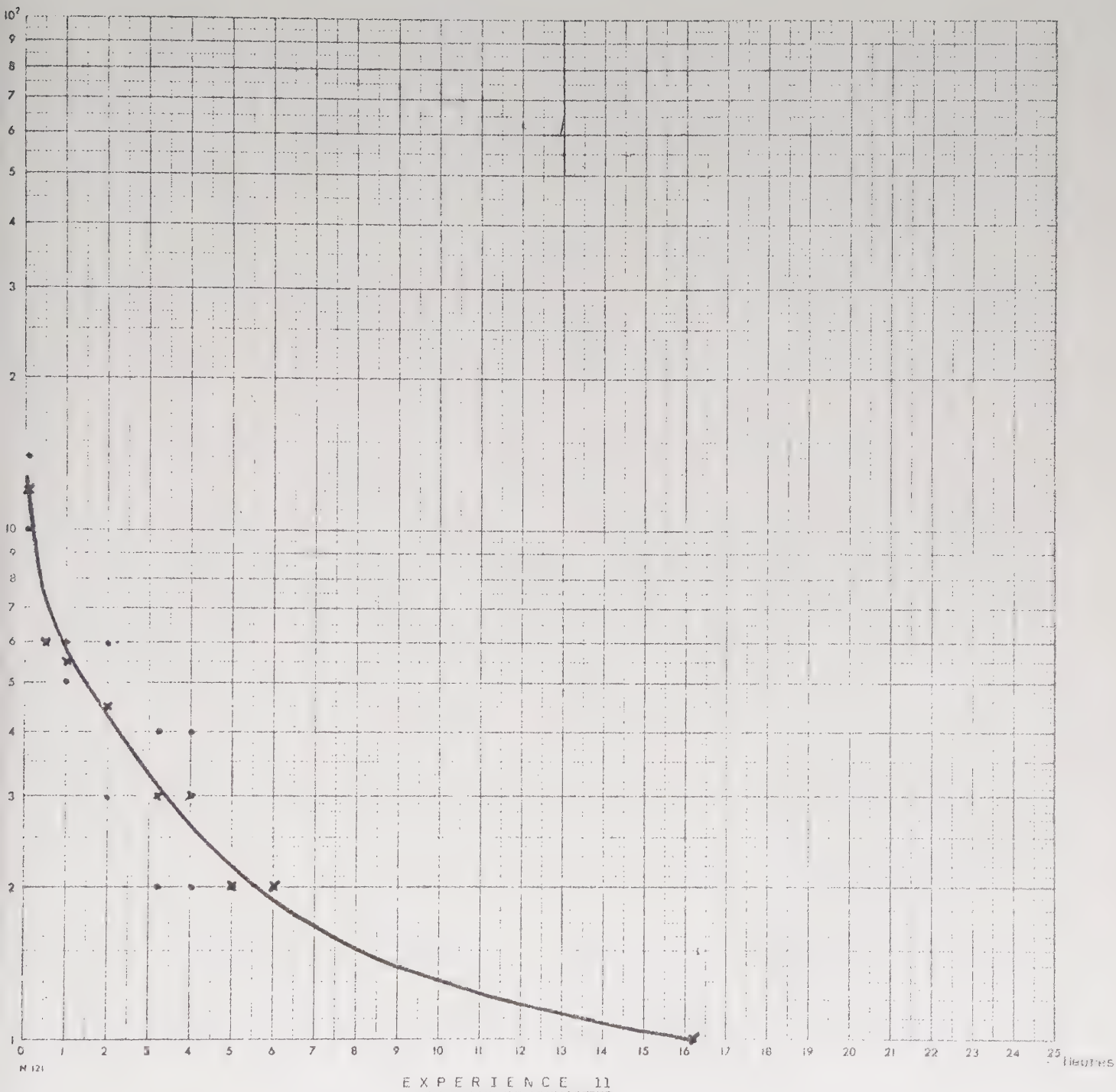


FIGURE 14

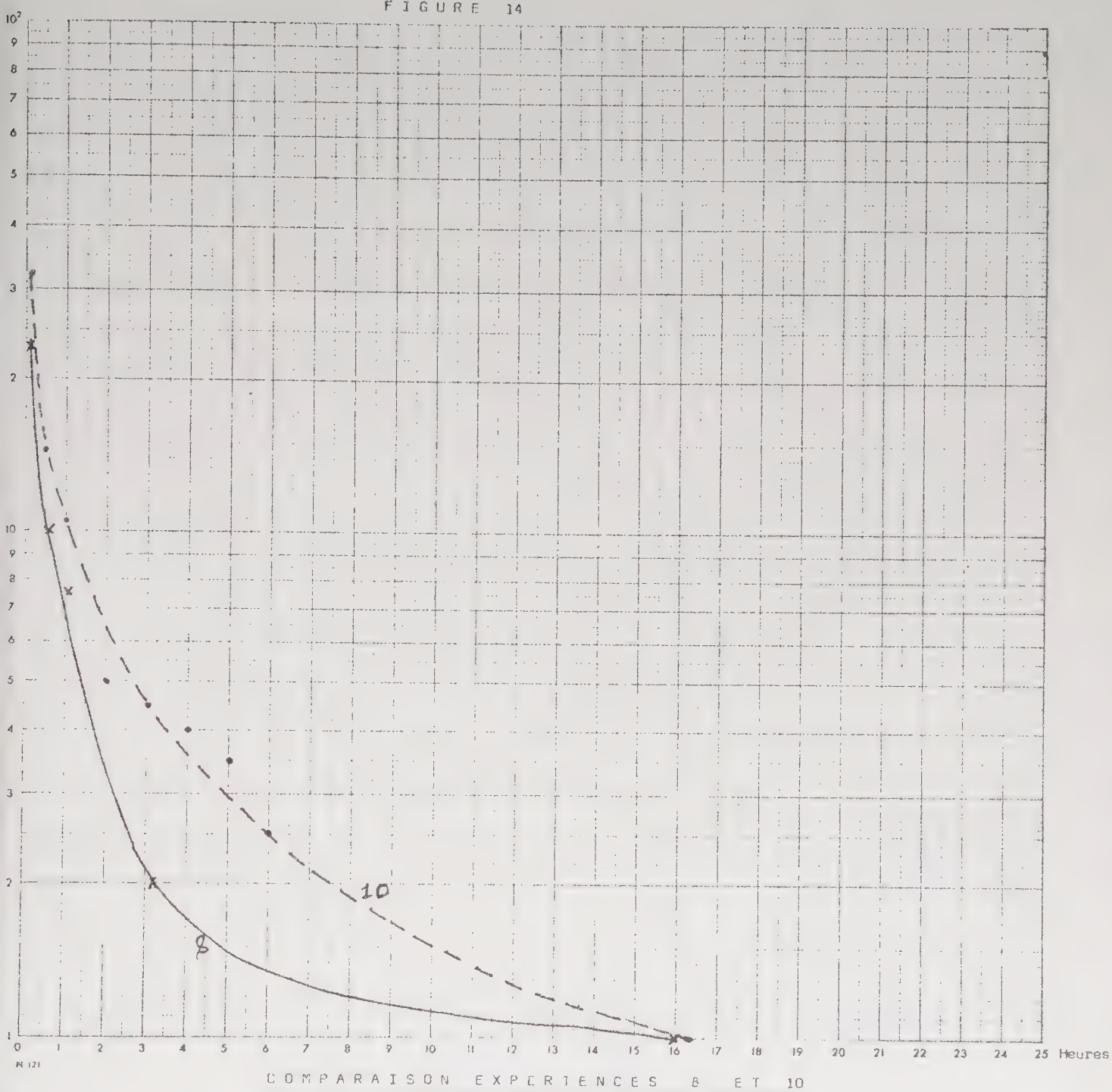


FIGURE 15

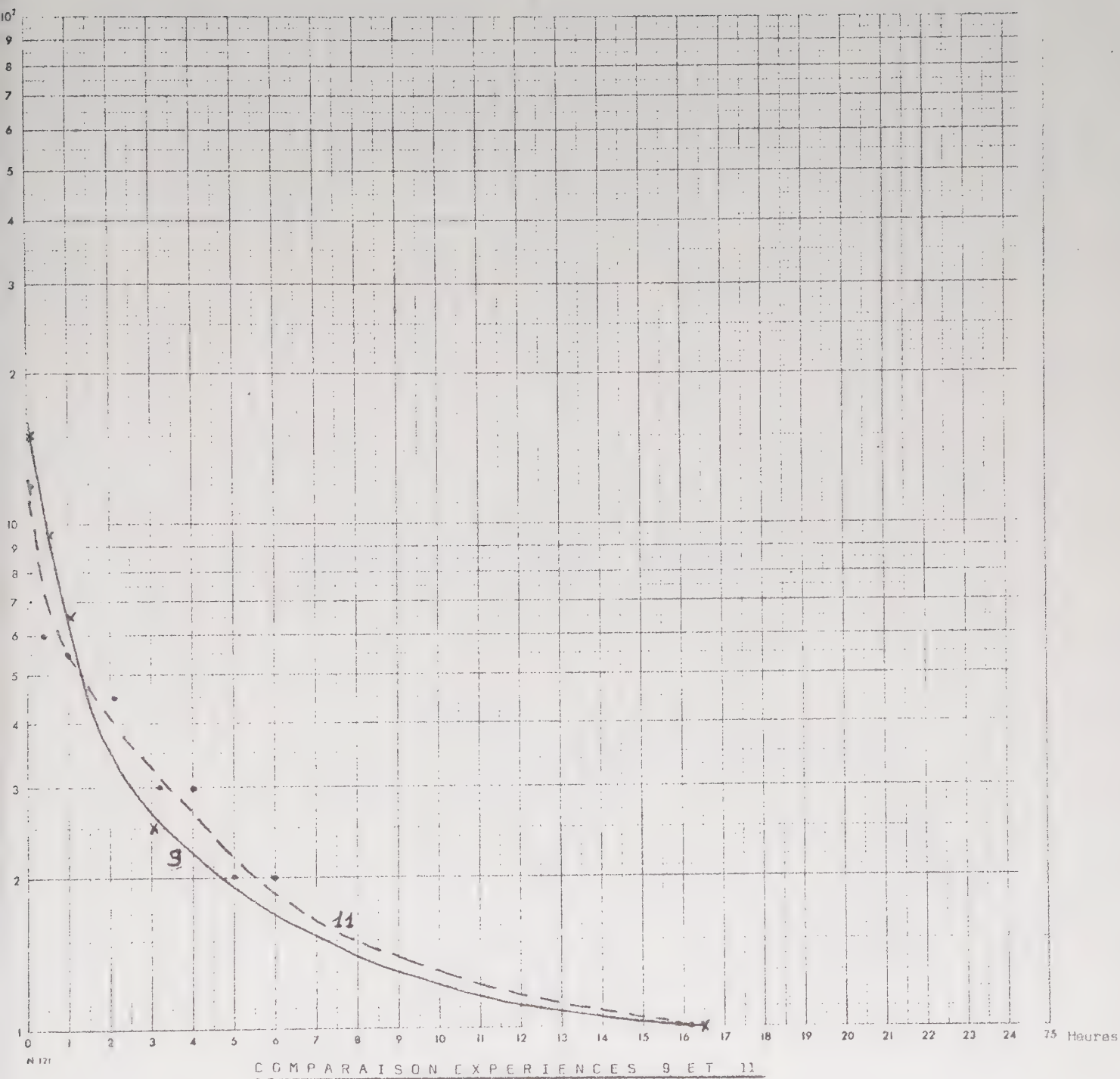


TABLEAU XI

- 57 -

Quantités de trichloréthylène présentes dans l'air expiré
après les expériences 8 et 10

Expérience 8 : 165 ppm x 3h35				Expérience 10 : 182 ppm x 7h20			
Temps	P*	R**	m***	Temps	P*	R**	m***
5 mn	25	21	23	5 mn	30	34	32
35 mn	11	9	10	31 mn	14	15	14,5
1h 5	8	7	7,5	1h 1	10	11	10,5
				2h 3	6	4	5
3h10	2	2	2	3h 3	5	4	4,5
				4h 3	5	3	4
				5h	5	2	3,5
				6h	3	2	2,5
15h55	1	1	1	16h15	1	1	1

* Quantité présente dans l'air expiré du sujet P
 ** Quantité présente dans l'air expiré du sujet R
 *** Moyenne des 2 résultats précédents

TABLEAU XII

Quantités de trichloréthylène présentes dans l'air expiré
après les expériences 9 et 11

Expérience 9 : 129 ppm x 3h35				Expérience 11 : 126 ppm x 7h20			
Temps	P*	R**	m***	Temps	P*	R**	m***
5 mn	14	16	15	5 mn	14	10	12
35 mn	10	9	9,5	26 mn	6	6	6
1h 5	7	6	6,5	1h	6	5	5,5
				2h 5	6	3	4,5
3h 5	3	2	2,5	3h10	4	2	3
				4h	4	2	3
				5h	2	2	2
				6h	2	2	2
16h25	1	1	1	16h10	1	1	1

* Quantité présente dans l'air expiré du sujet P
 ** Quantité présente dans l'air expiré du sujet R
 *** Moyenne des 2 résultats précédents.

En outre, les expériences 8 et 10 ont des concentrations fortes en fin d'exposition, respectivement, 195 et 280 ppm, alors que les expériences 9 et 11 ont des concentrations faibles en fin d'exposition, respectivement inférieures à 50 ppm et 83 ppm.

La quantité de trichloréthylène éliminée à la 5ème minute, est importante pour les expériences 8 et 10 : 23 et 32 ppm en relation avec les concentrations en fin d'exposition ; alors qu'elle est 2 fois moindre dans les expériences 9 et 11 : 15 et 12 ppm, où l'exposition est faible en fin d'expérience.

Ce prélèvement de la 5ème minute :

- est en relation avec la concentration moyenne de l'exposition :

* expérience 10 : 182 ppm $\longrightarrow$ 32 ppm

* expérience 8 : 165 ppm $\longrightarrow$ 23 ppm

* expérience 9 : 129 ppm $\longrightarrow$ 15 ppm

* expérience 11 : 126 ppm $\longrightarrow$ 12 ppm

- n'est pas influencé par le temps d'exposition :

* expérience 9 : 129 ppm x 3h35 : 15 ppm

* expérience 11 : 126 ppm x 7h20 : 12 ppm

Par contre, le temps d'exposition influe sur l'élimination à partir de la 2ème heure : cela est bien visible sur les figures 14 et 15.

A la 16ème heure : date de notre dernier prélèvement, il n'y a plus de différence sensible.

Le taux moyen d'exposition influence certainement aussi l'élimination du trichloréthylène à partir de la 2ème heure : en effet, sur la figure 14, les deux courbes d'élimination des expériences 8 (165 ppm) et 10 (182 ppm) restent éloignées en permanence à partir de la 2ème heure jusqu'à la 12ème heure à peu près ; alors que sur la figure 15, les courbes d'élimination des expériences 9 (129 ppm) et 11 (126 ppm) restent assez voisins : la différence d'élimination étant explicable par la durée différente d'exposition.

1.2.3 Etude des expériences 12 et 13

Nous avons essayé de préciser l'élimination du trichloréthylène pendant :

- les 30 premières minutes : expérience 12,

- la période comprise entre la 2ème et la 16ème heure : expérience 13.

1.3.1 Expérience 12

Les prélèvements sont pratiqués le plus souvent possible. Une courbe d'élimination a été réalisée pour chaque volontaire (figures 16 et 17) ;

FIGURE 16

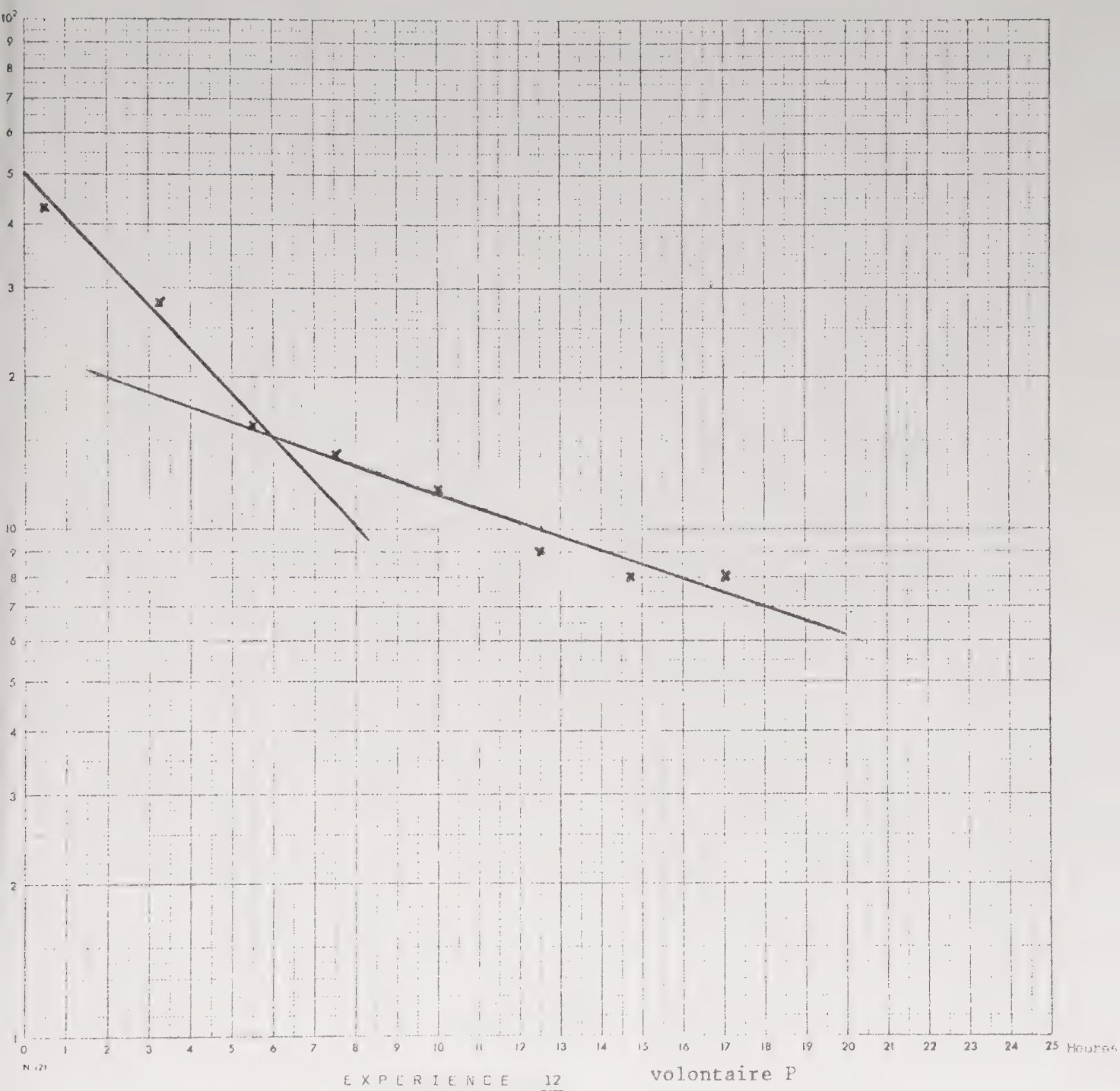
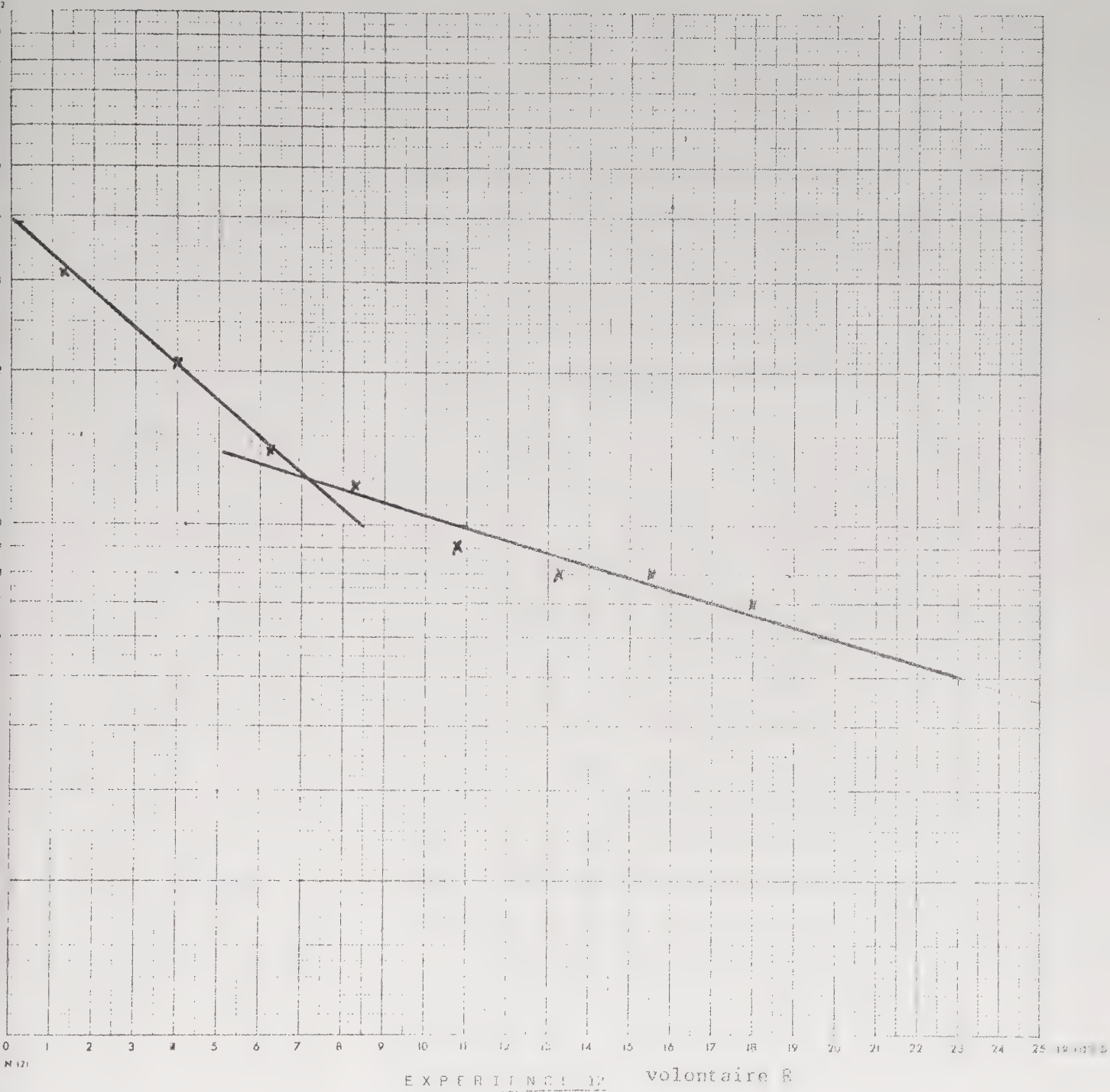


FIGURE 17



l'étude de ces courbes montre qu'il existe 2 phases différentes dans les premières minutes après l'exposition :

- une première phase correspondant à une période de 7 minutes environ,

- une deuxième phase correspondant à une période de 25 minutes.

En fait, il y a une phase qui nous échappe toujours ; c'est la période très courte, comprise entre la fin de l'exposition et notre premier prélèvement.

Les prélèvements précoces ne sont pas ou peu influencés par la durée d'exposition.

En effet, cette expérience 12 n'a duré que 30 minutes, l'imprégnation des volontaires est donc faible mais, aux 6ème et 8ème minutes, l'élimination est encore de 28 et 21 ppm, taux supérieur à ceux que l'on trouve à la 5ème minute pour les expériences 8, 9 et 11 (tableau XIII).

L'élimination des premières minutes est donc bien le reflet du taux d'exposition.

1.3.2 Expérience 13

Les taux du trichloréthylène éliminés par le volontaire R ne sont pas utilisables, étant de 2 ppm dès la 2ème heure et jusqu'à la 6ème heure. Il est vraisemblable qu'il s'agit d'un défaut technique. Pour P, existent là encore, semble-t-il, 2 phases dans la courbe d'élimination (figure 18) :

- une première phase qui dure jusqu'à la 3ème heure,

- une deuxième phase qui s'étend largement au-delà du temps de mesure.

De plus, les taux de la 2ème heure et la 6ème heure sont bien comparables avec ceux des expériences 10 et 11, (tableau XIII), expériences de durée longue : ce sont, en effet, ces 3 expériences qui ont des temps d'exposition les plus longs, et par là même, des produits : taux d'exposition x temps d'exposition les plus importants.

* expérience 8	: 165 x 3h35	= 577,5
* expérience 9	: 129 x 3h35	= 451,5
* expérience 10	: 182 x 7h20	= 1334
* expérience 11	: 126 x 7h20	= 923,5
* expérience 13	= 350 x 5h	= 1750

1.4 Ces deux expériences comportant des dosages d'air expiré, très rapprochés dans le temps, permettent de connaître avec précision la manière dont se fait l'élimination : elle se fait par phases successives.

TABLEAU XIII

- 62 -

Comparaison des quantités de trichloréthylène éliminées dans
l'air expiré au cours des expériences de 8 à 13

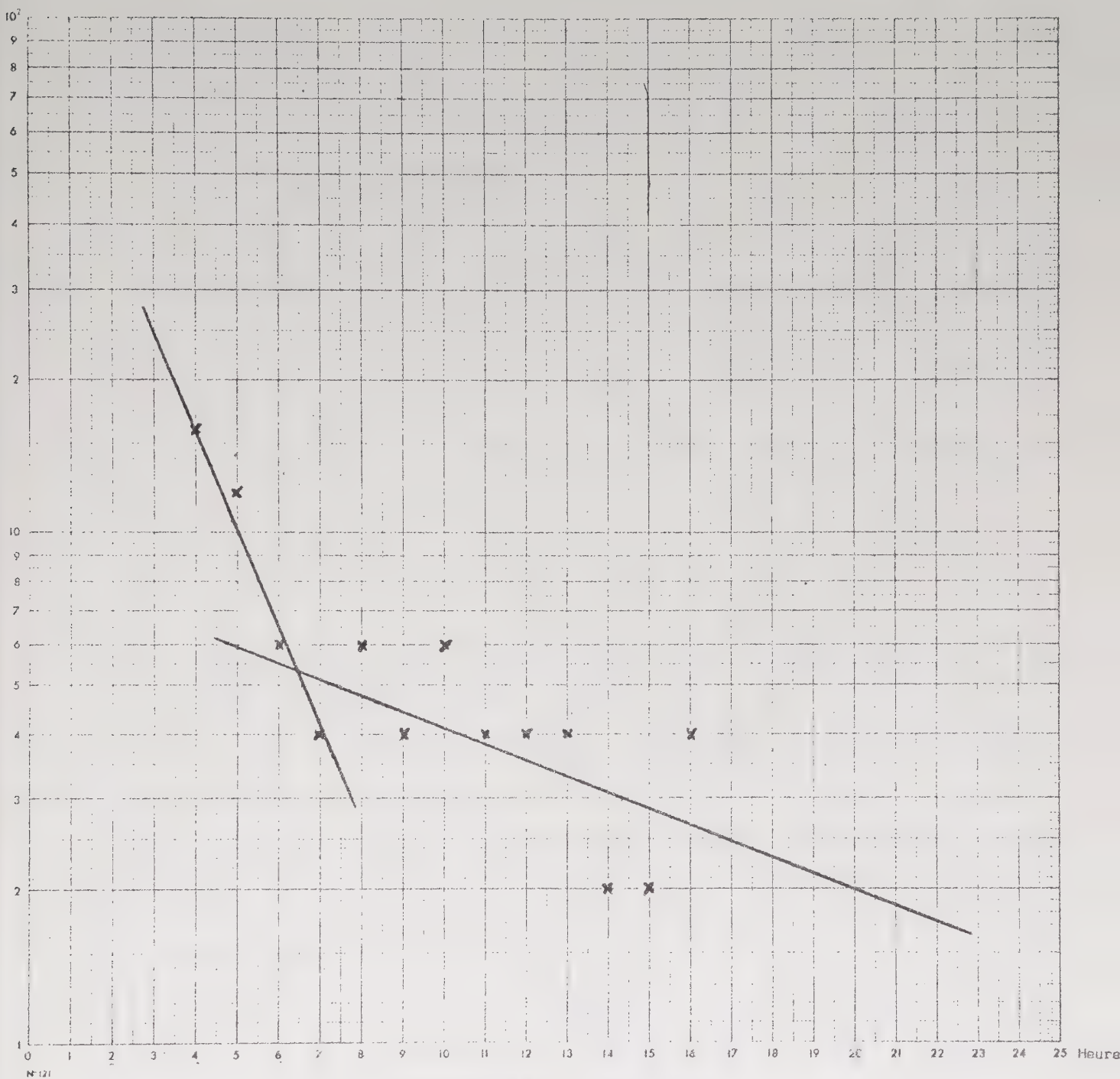
	Expérience 8 165 ppm	Expérience 9 129 ppm	Expérience 10 182 ppm	Expérience 11 126 ppm	Expérience 12 400 ppm	Expérience 13 350 ppm
s de èvement	m*	m*	m*	m*	P** R***	P**
mn					43	31
mn	23	15	32	12		
mn 30					28	21
mn					16	14
mn					14	12
mn					12	9
mn				6	9	8
mn			14,5		8	8
mn	10	9,5			8	7
	7,5	6,5	10,5	5,5		
			5	4,5		8
30						6
	2	2,5	4,5	3		3
30						2
			4	3		3
30						2
			3,5	2		3
30						2
			2,5	2		2
30						2
						1
30						1
						2
	1	1	1	1		

* Moyenne des taux de trichloréthylène dans l'air expiré des 2 sujets.
en ppm

** Résultat du sujet P en ppm

*** Résultat du sujet R en ppm

FIGURE 18



EXPERIENCE 13

2 COMMENTAIRES

Il ressort de cette série d'expériences

2.1 Des éléments divergents

2.1.1 La dispersion des résultats

Celle-ci est plus nettement visible lors des premières expériences (1 à 7).

Les expériences suivantes, (8 à 13) apportent des résultats plus en rapport avec l'exposition. En effet, lors de ces dernières expériences, le prélèvement de la 16ème heure ne contenait qu'un ppm, contrairement aux premières expériences. Il est vraisemblable qu'il existe des causes d'erreur liées à la technique. Il est difficile de préciser si ces causes d'erreur résident dans les prélèvements ou le dosage, d'une part de l'air atmosphérique, d'autre part de l'air expiré.

2.1.2 Le matériel de prélèvement d'air expiré

Le prélèvement avait lieu au moyen d'un tube dont l'extrémité est une pastille de verre fritté, plongé dans l'alcool éthylique contenu dans le flacon laveur. Or, au cours de l'étude, nous nous sommes rendus compte que la résistance des deux pastilles de verre fritté utilisées n'était pas identique, engendrant une pression variable au cours de l'expiration.

En conséquence, au cours des différents prélèvements d'air expiré, l'effort réalisé pour expirer était plus important pour un des volontaires, cela provoquant l'accroissement du temps de rétention de l'air dans l'alvéole, donc l'absorption du trichloréthylène dans l'organisme.

En fait, deux tubes servaient alternativement à l'un et l'autre volontaire, et ceci ne peut jouer que pour les prélèvements des premières minutes. En outre, ces prélèvements n'étaient sans doute plus constitués uniquement par le volume courant mais, par une partie du volume expiratoire de réserve.

2.1.3 La nature de l'air expiré

Il s'agissait du volume courant constitué à chaque expiration, par un mélange d'air frais, d'air contenant du trichloréthylène venant de l'espace mort et d'air alvéolaire.

Le volume courant devait être légèrement différent en raison de la différence de sexe. Mais, à chaque prélèvement, la quantité d'air expiré était comparable : autour de deux litres.

Celui qui a le volume courant le plus élevé, a une vitesse d'absorption et d'élimination respiratoire plus grande.

En outre, l'homme excrète plus de trichloréthylène que la femme (30) sans que la cause en soit connue. Peut-être, cela, il est vrai, n'est-il que la conséquence de métabolismes différents !

2.1.4 La chambre d'exposition

La constitution de notre chambre d'exposition était assez rudimentaire : nous utilisons un bureau, dont ni la porte, ni la fenêtre n'avaient d'étanchéité spéciale. De même, l'ensemble de notre chaîne de prélèvements n'était peut-être, pas parfait..

2.2 Données de la littérature

2.2.1 Solvants autre que le trichloréthylène

L'élimination pulmonaire du trichloréthylène mais aussi d'autres solvants, a déjà été étudiée par plusieurs auteurs. Dans l'ensemble, pour tous les solvants, cette élimination pulmonaire est comparable et se fait selon une courbe de décroissance exponentielle. NOMIYAMA (30) et GUBERAN (21) estiment que l'absorption, la distribution dans les différents tissus de l'organisme et l'élimination se font selon les mêmes lois qualitatives générales, sans bien sûr que les éléments quantitatifs soient identiques.

On retrouve en effet, des points communs dans les différentes études, qu'elles aient faites sur le trichloréthylène ou sur d'autres solvants.

STEWART (39), initiateur de la méthode, montre que quand des sujets sont exposés à des taux différents mais fixes de trichloréthane III, ceux exposés aux plus fortes concentrations excrètent les plus fortes quantités de solvant dans la période qui suit la fin de l'exposition.

Cela est vérifié par FUKABORI (18) : les prélèvements de la première heure sont proportionnels à la concentration d'exposition et peuvent être un indice d'exposition.

STEWART (42) juge également, que les prélèvements qui sont faits immédiatement après la fin de l'exposition correspondent au "wash-out" ou lavage pulmonaire, indiquant la concentration à laquelle les sujets ont été exposés en fin d'exposition.

Dans une étude sur le styrène (41), ce même auteur confirme, comme pour le trichloréthane III, que les prélèvements de la 1^{ère} heure sont un indice de la concentration de l'exposition, et qu'à partir de la 3^{ème} heure, le temps d'exposition influe sur la courbe d'élimination.

Si des sujets sont exposés 5 jours de suite (conditions normales de travail), à du tétrachloréthylène (44), l'élimination par voie pulmonaire a lieu pendant 10 jours à des taux supérieurs à 1 ppm, alors que, exposés 1 seul jour à la même concentration, l'élimination est beaucoup plus courte.

RILEY (35) obtient des résultats du même type mais moins approfondis, à propos du dichlorométhane. OLTRAMARE (33), également, a étudié l'élimination du styrène.

L'ensemble des résultats obtenus peut être résumé par une étude plus récente de STEWART sur le trichloréthylène.

2.2.2 Le trichloréthylène

STEWART (45) a réalisé des expériences comparables en certains points aux nôtres, sur des volontaires, également. Il prélevait cependant, l'air alvéolaire des volontaires au moyen d'une pipette en verre contenant un petit étui en saran.

Il constate :

- Les prélèvements des premières minutes dépendant uniquement de la concentration de l'exposition, quelque soit le temps d'exposition,
 - Après la 2ème heure, le taux de trichloréthylène dans les prélèvements est fonction du produit:taux d'exposition x temps d'exposition,et cela jusqu'à la 16ème heure au moins,
 - Il y a peu de variations individuelles dans l'élimination du trichloréthylène par voie respiratoire, contrairement à l'élimination par voie urinaire des métabolites,
 - L'exposition plusieurs jours de suite modifie très peu les quantités de trichloréthylène éliminés par voie pulmonaire, contrairement à la voie urinaire.
- STEWART insiste sur le fait que l'absorption d'alcool augmente la quantité de trichloréthylène éliminé par voie pulmonaire dans les deux premières heures.
- De même, que le facteur alcool modifie les taux de trichloréthylène éliminés par le poumon, ZENZ (50) insiste sur le fait qu'un travail physique important lors d'une exposition au trichloréthylène, en augmentant la ventilation pulmonaire, augmente la quantité de trichloréthylène absorbée et éliminée par le poumonsauf si l'effort persiste après l'arrêt de l'exposition (20).

Ces deux facteurs : alcool et travail musculaire, doivent donc être bien précisés au cours du travail en atmosphère de trichloréthylène afin d'apprécier correctement les résultats dans l'air expiré.

STEWART (74) propose en somme :

- d'abandonner le dosage des métabolites urinaires du trichloréthylène dans l'industrie,

- d'utiliser le dosage de l'air expiré, test bien fidèle pour apprécier l'exposition. Le prélèvement doit être fait, selon cet auteur, entre la 12ème heure et la 16ème heure : au moment où les taux sont bien stabilisés et sont le reflet du produit temps x taux d'exposition. Le prélèvement devrait donc être pratiqué le lendemain matin d'une journée de travail exposée au trichloréthylène, avant de reprendre une nouvelle exposition.-

3 Conclusions

Un certain nombre de faits paraissent établis. Il reste des précisions à apporter pour envisager une réalisation pratique.

3.1 Faits acquis

Nos expériences, certainement, moins précises que celles rapportées ci-dessus, en particulier parce qu'effectuées avec des moyens rudimentaires, aboutissent cependant aux mêmes conclusions.

- L'imprécision du dosage des métabolites urinaires dans les urines, à cause des variations individuelles d'élimination, du rythme d'élimination du TCA.

- L'élimination du trichloréthylène dans l'air expiré se fait de manière exponentielle. Les différentes phases de cette élimination peuvent être décomposées de la façon suivante :

.Il y a d'abord, pendant la première minute, qui suit l'exposition, une chute très rapide de la concentration alvéolaire chute trop brusque pour que nous puissions la saisir, qui correspond au balayage pulmonaire "wash-out" par l'air non pollué.

.Puis, survient une deuxième phase, d'une durée de 5 à 6 minutes qui représente surtout l'élimination des gaz dissous dans le sang et les tissus très vascularisés. Par la suite, c'est la désaturation des tissus moins vascularisés puis, des tissus gras qui déterminent la forme de la courbe, variable selon le solvant. Cette élimination pulmonaire peut donc se représenter sous forme de 3 exponentielles.

- Les prélèvements des 30 premières minutes sont le reflet du taux d'exposition.

- A partir de la 3ème heure , les prélèvements sont le reflet du produit taux x temps d'exposition.

- Par des expériences plus complètes, nous avons montré qu'il existe deux périodes dans les 30 premières minutes et deux autres périodes bien plus longues, par la suite. Cela aussi est en accord avec certaines autres publications.

3.2 Précisions qui restent à apporter pour envisager une réalisation pratique.

Il reste à établir de façon précise, la relation entre les taux dans l'air expiré à un moment donné et l'exposition pour apprécier celle-ci, lorsque ceux-là ont été mesurés. STEWART propose d'établir, dans des circonstances expérimentales, des abaques de référence.

D'autres auteurs (NOMIYAMA, FERNANDEZ, , en particulier) préfèrent établir une liaison précise par un modèle mathématique du métabolisme ; ce modèle étant vérifié, bien sûr, par des expériences réelles.

Il reste, enfin, et surtout, à établir si les mêmes lois sont applicables à des concentrations atmosphériques , variables telles qu'elles sont réalisées dans l'industrie.

C'est pour essayer de préciser ces deux derniers points, tout en évitant des expériences dont la répétition pourrait ne pas être dénuée de tout danger, que nous avons réalisé également un modèle expérimental.

III^{ème} PARTIE

LE MODELE MATHEMATIQUE

1 PRINCIPE DU MODELE

Le modèle tente de reproduire les différentes étapes du métabolisme du trichloréthylène dans l'organisme.

1.1 Métabolisme du trichloréthylène

Le trichloréthylène pénètre dans l'organisme par les poumons, se répartit par voie sanguine dans les divers organes. Une partie est éliminée par voie pulmonaire, une autre est métabolisée et éliminée par voie urinaire.

Cet ensemble peut être assimilé à un système de compartiments dans lesquels la concentration en trichloréthylène est fonction de la solubilité du produit dans chaque compartiment, l'ensemble des compartiments étant en équilibre.

1.2 Les divers compartiments

1.2.1 Le sang : Il est directement en contact avec l'air alvéolaire. La quantité de trichloréthylène dissous dans le sang est fonction de sa solubilité dans ce milieu.

1.2.1.1 Les entrées : Le compartiment comporte deux entrées

- Le trichloréthylène provenant du poumon où la concentration est directement fonction de la concentration atmosphérique lors du gazage.
- Le trichloréthylène provenant des organes de stockage.

1.2.1.2 Les sorties :

- Le trichloréthylène éliminé par voie pulmonaire lors du gazage et du dégazage.
- Le trichloréthylène allant vers les organes de stockage.

1.2.2 Les organes de stockage : Ces organes sont baignés par le liquide interstitiel. Les échanges à ce niveau se font lentement entre liquide cellulaire et liquide interstitiel.

1.2.2.1 Il n'y a donc qu'une seule entrée: passage du trichloréthylène du sang vers le liquide interstitiel.

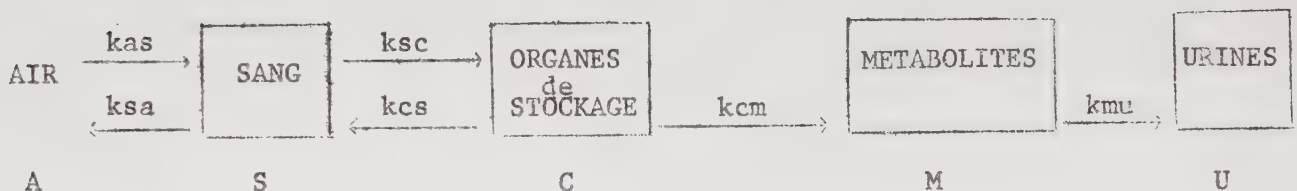
1.2.2.2 Deux sorties :

- Le trichloréthylène va du milieu intercellulaire vers le sang.
- Le trichloréthylène est métabolisé dans les cellules (hépatiques) et est éliminé sous forme de ses métabolites chlorés

1.2.3 Les métabolites : Les métabolites du trichloréthylène sont libérés dans le liquide interstitiel, puis dans le sang et éliminés dans les urines. On supposera qu'ils sont répartis dans un compartiment unique. Les échanges entre ce milieu et celui des organes de stockage se font irréversiblement dans le sens trichloréthylène $\longrightarrow$ métabolites.

1.2.4 Compartiment urines : Ce compartiment ne possède qu'une entrée, provenant des métabolites sanguins.

1.3 Schématisation des compartiments



Les transferts sont supposés proportionnels au contenu de chaque compartiment.

On appelle :

- S le contenu du compartiment : sang
- C le contenu du compartiment : organes de stockage
- M le contenu du compartiment : métabolites
- U le contenu du compartiment : urines

$-k_{sa}$, k_{sc} , k_{cs} , k_{cm} , k_{mu} sont les constantes de transfert d'un milieu vers le suivant. Elles se rapportent à l'heure.

Pour donner une forme homogène aux expressions utilisées plus loin, A représente la quantité de trichloréthylène contenu dans l'air inhalé pendant une heure, et k_{as} , la fraction qui passe dans le sang.

1.4 Etablissement de la formule

- 72 -

1.4.1 Le système d'équations différentielles s'établit ainsi :

$$\left[\begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = -k_s S + k_{cs} C + k_{as} A \\ \frac{dC}{dt} = k_{sc} S - k_c C \\ \frac{dM}{dt} = k_{cm} C - k_{mu} M \\ \frac{dU}{dt} = k_{mu} M \end{array} \right.$$

ou

$$\left[\begin{array}{l} \frac{dS}{dt} + k_s S - k_{cs} C = k_{as} A \\ -k_{sc} S + \frac{dC}{dt} + k_c C = 0 \\ k_{cm} C + \frac{dM}{dt} + k_{mu} M = 0 \\ -k_{mu} M + \frac{dU}{dt} = 0 \end{array} \right.$$

ou

$$\begin{aligned} k_s &= k_{sa} + k_{sc} \\ k_c &= k_{cs} + k_{cm} \end{aligned}$$

1-4-2 L'équation caractéristique de ce système est donc :

$$\left. \begin{array}{cccc} \lambda + k_s & -k_{cs} & 0 & 0 \\ -k_{sc} & \lambda + k_c & 0 & 0 \\ 0 & -k_{cm} & \lambda + k_{mu} & 0 \\ 0 & 0 & -k_{mu} & \lambda \end{array} \right\} = 0$$

ou en développant :

$$\boxed{(\lambda + k_s)(\lambda + k_c) - k_{sc}k_{cs}} (\lambda + k_{mu})\lambda = 0$$

2 MISE SUR CALCULATEUR ANALOGIQUE

2.1 Calcul des racines

Le système étant constitué de 4 compartiments, le contenu de chacun d'eux au temps t s'exprime par une équation de la forme

$$y = e^{\alpha t}$$

où α prend pour valeur $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4$.

$-\alpha_1$ et α_2 sont les valeurs qui annulent $(\alpha + k_s)(\alpha + k_c) - k_{sc}k_{cs}$, c'est-à-dire les racines de l'équation $(\alpha + k_s)(\alpha + k_c) - k_{sc}k_{cs} = 0$

$$-\alpha_3 = -k_{mu}$$

$$-\alpha_4 = 0$$

Les valeurs de $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ peuvent donc être déterminées par le calcul.

2.2 Les faits expérimentaux

Dans nos expériences, et dans celles de NOMIYAMA (31), nous avons vu que :

- L'élimination pulmonaire est de type biexponentiel :

1ère exponentielle $T_1 = 20$ mn (1/3 h)

2ème exponentielle $T_2 = 5$ h

- L'élimination urinaire est de type monoexponentiel $T_3 = 3$ jours = 72h.

Nous avons négligé pour des raisons pratiques, la période initiale extrêmement brève, inférieure à 5 mn.

A l'aide de ces données, on peut calculer des valeurs expérimentales, des racines $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$:

$$\alpha_3 = -k_{mu} = -\frac{\text{Log } 2}{72} = -\frac{0,693}{72} \approx 0,01/h^{-1}$$

$$\alpha_1 = -\frac{\text{Log } 2}{1/3} = -\frac{0,693}{1/3} = 2,1/h^{-1}$$

$$\alpha_2 = -\frac{\text{Log } 2}{5} = -\frac{0,693}{5} = 0,14/h^{-1}$$

2.3 Calcul des constantes de transfert :

A partir de la valeur expérimentale de ces racines, en les reportant dans leur expression calculée (cf § 2.1), on peut trouver la valeur approximative des constantes de transfert entre les milieux.

2.4 Application au calculateur

Les valeurs des constantes de transfert entre 2 milieux sont alors données à des résistances du calculateur, monté selon un schéma correspondant à l'ensemble des 4 compartiments simulés par 4 condensateurs, (figure 18 bis).

L'absorption et l'excrétion sont simulées en chargeant ou en déchargeant le réseau électrique.

En réalité, les valeurs des constantes de transfert ayant été obtenues à partir de faits expérimentaux, elles ne forment pas un système parfaitement cohérent. Aussi, a-t-on été obligé de les adapter quelque peu et l'on a finalement obtenu :

$$\lambda_1 = 0,478 \text{ sec}^{-1}$$

$$\lambda_2 = 0,0290 \text{ sec}^{-1}$$

$$\lambda_3 \text{ n'est pas modifié}$$

$$\text{soient } T_1 = 21 \text{ mm}$$

$$T_2 = 5,97 \text{ h}$$

Par ailleurs, le modèle n'a pas été testé secondairement par de nouvelles expériences réelles.

3 EXPERIENCES SIMULEES SUR LE CALCULATEUR ANALOGIQUE

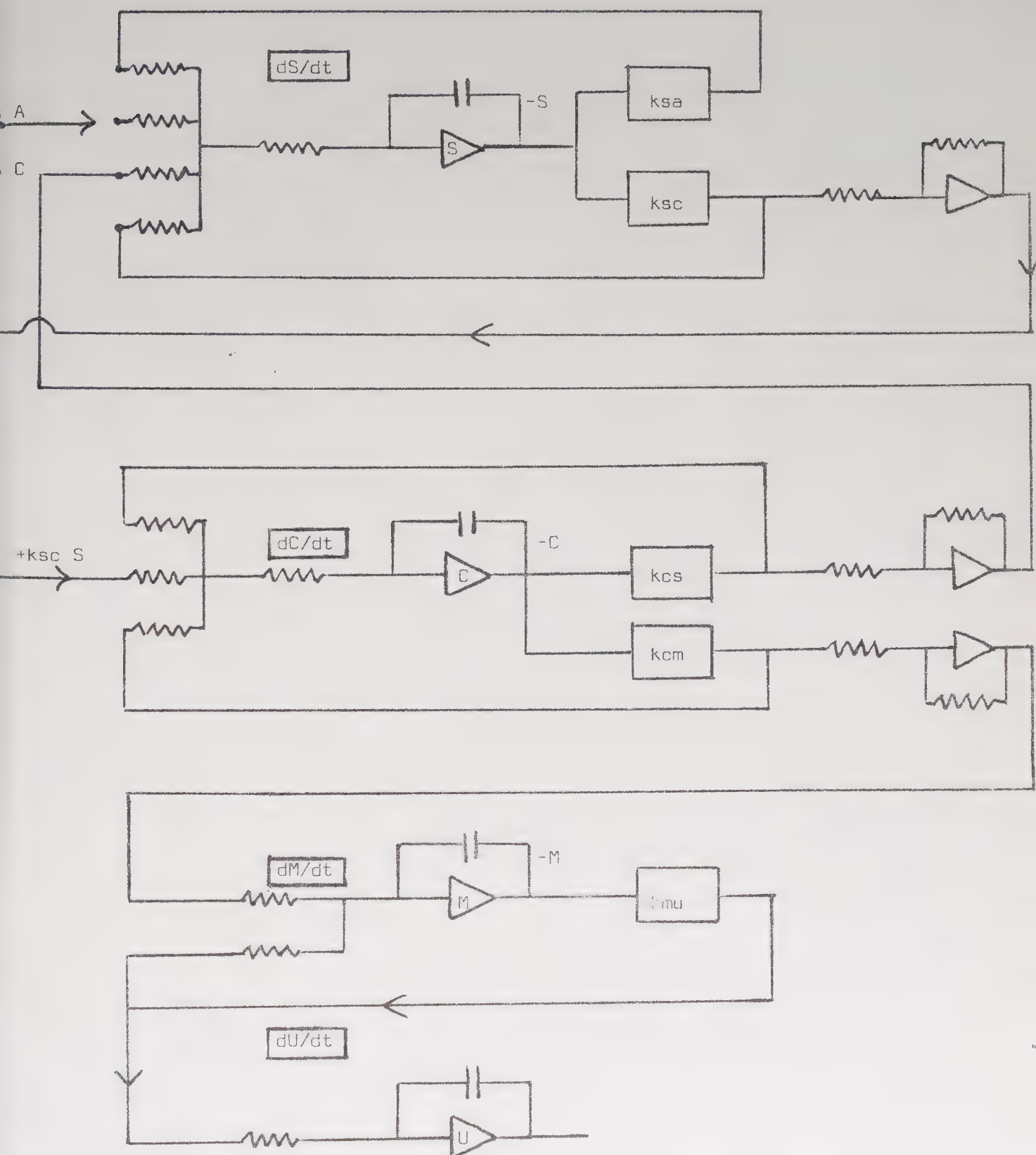
Divers types d'expériences ont pu alors être simulés.

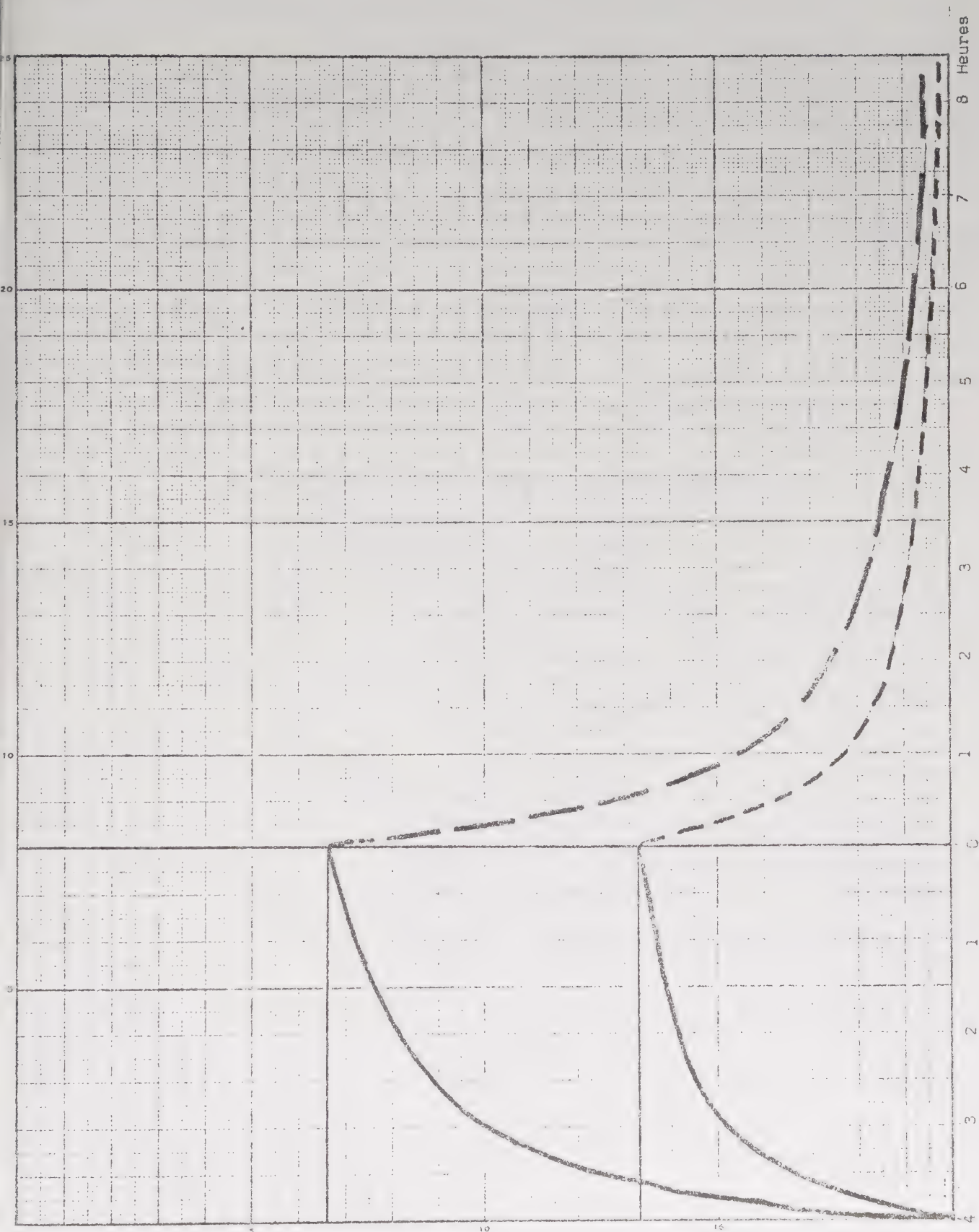
3.1 Concentrations constantes dans le temps

3.1.1 Influence de la concentration du trichloréthylène dans l'air ambiant (figure 19)

Deux sujets sont exposés pendant 4 heures, l'un à x ppm, l'autre à 2 x ppm. La quantité de trichloréthylène expiré est fonction de la concentration dans l'air ambiant : les courbes d'élimination d'air expiré restent constamment différentes même à la 8ème heure.

— FIGURE 18 bis —





3.1.2 Influence de la durée d'exposition (figure 20)

Trois sujets sont exposés à x ppm : l'un pendant 4 heures, un deuxième pendant deux heures, un troisième pendant une heure.

Les différences d'élimination n'apparaissent nettement qu'à partir de la 1ère heure et se poursuivent au-delà de la 7ème heure : la quantité de trichloréthylène rejetée dans l'air expiré est fonction, pour une concentration constante, du temps d'exposition.

3.1.3 Influence du produit : concentration moyenne x durée d'exposition (figure 21)

Un premier sujet est exposé 4 heures à x ppm et un deuxième , 2 heures à 2 x ppm, la quantité rejetée par le deuxième sujet est bien plus grande dès la fin de l'exposition, mais cette différence disparaît vers la 6ème heure puisque le produit concentration x temps d'exposition est constant.

3.1.4 Influence des arrêts pendant l'exposition

Nous avons simulé 2 expériences :

- 1ère expérience : figure 22

- . 1er sujet : exposition de 8 heures continues à x ppm,
- . 2ème sujet: 2 expositions de 4 heures à x ppm, séparées par un arrêt de 30 minutes,
- . 3ème sujet: 2 expositions de 4 heures à x ppm, séparées par un arrêt d'une heure.

- 2ème expérience : figure 23

- . 1er sujet : exposition de 4 heures continues à x ppm,
- . 2ème sujet: 2 expositions de 2 heures à x ppm, séparées par un arrêt de 15 minutes,
- . 3ème sujet : 4 expositions d'une heure à x ppm, séparées par 3 arrêts de 15 minutes.

Dans chacune des deux expériences, les courbes sont parfaitement confondues (non visibles sur les figures) : les arrêts dans l'exposition ne gênent pas l'interprétation.

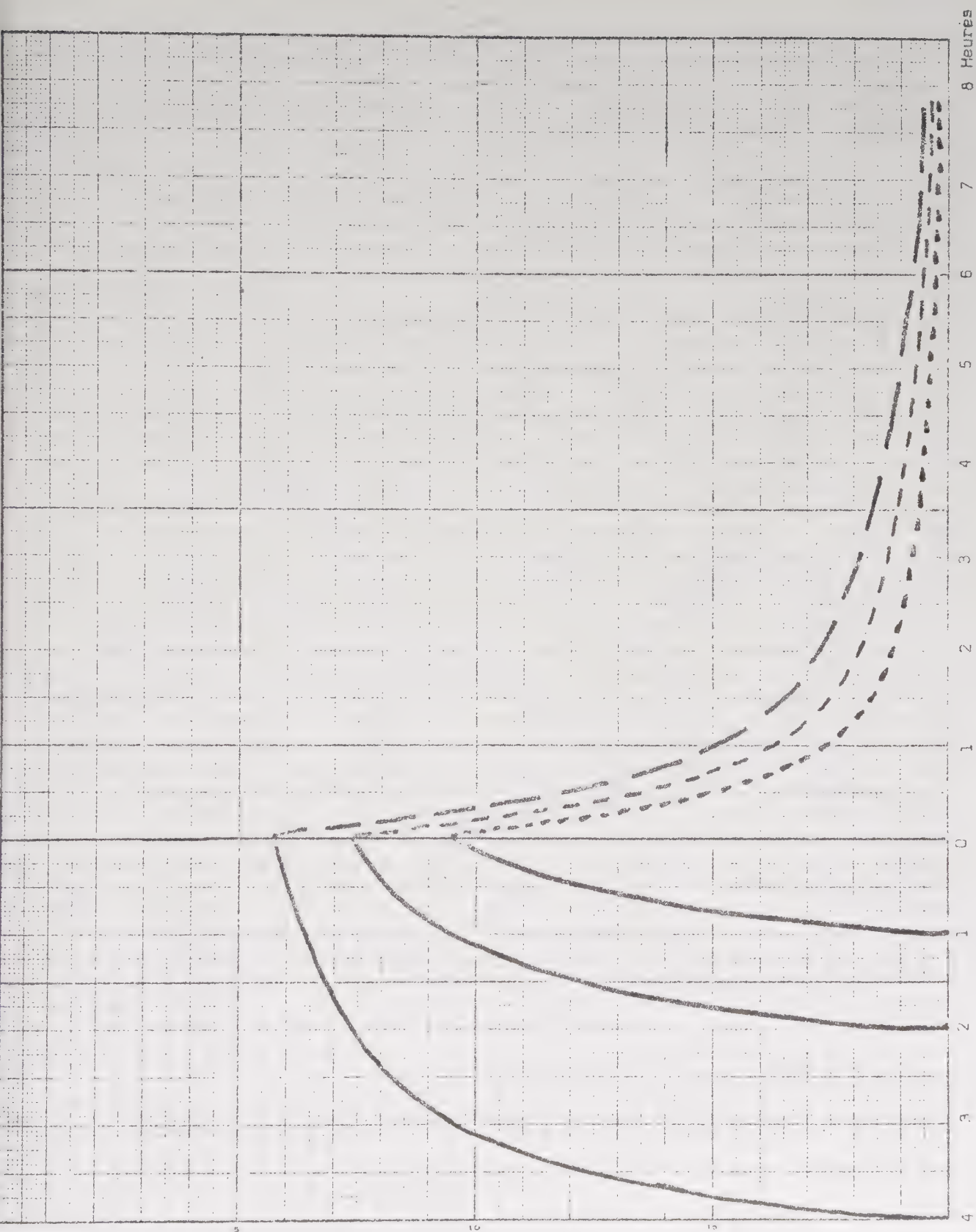
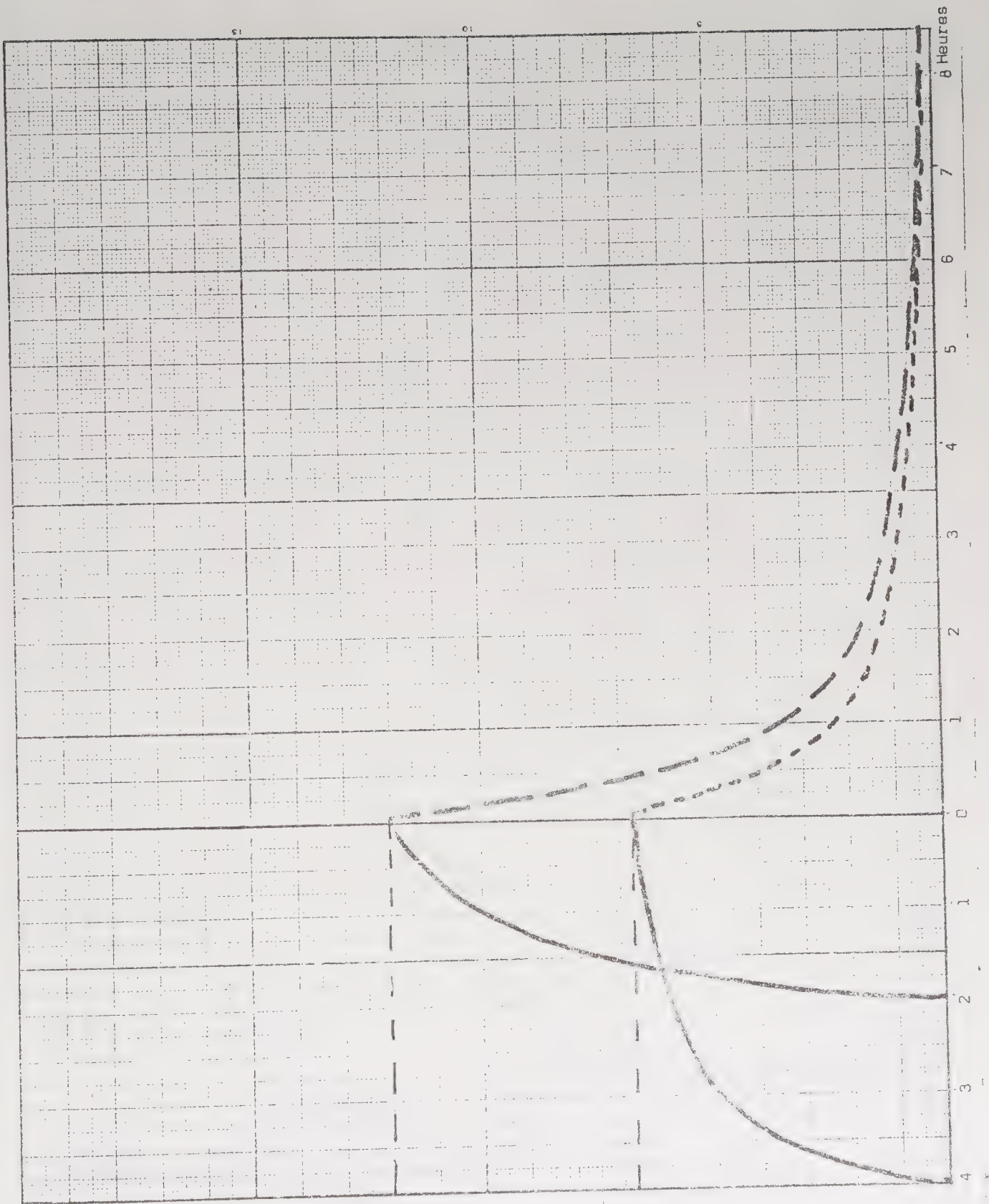


FIGURE 21



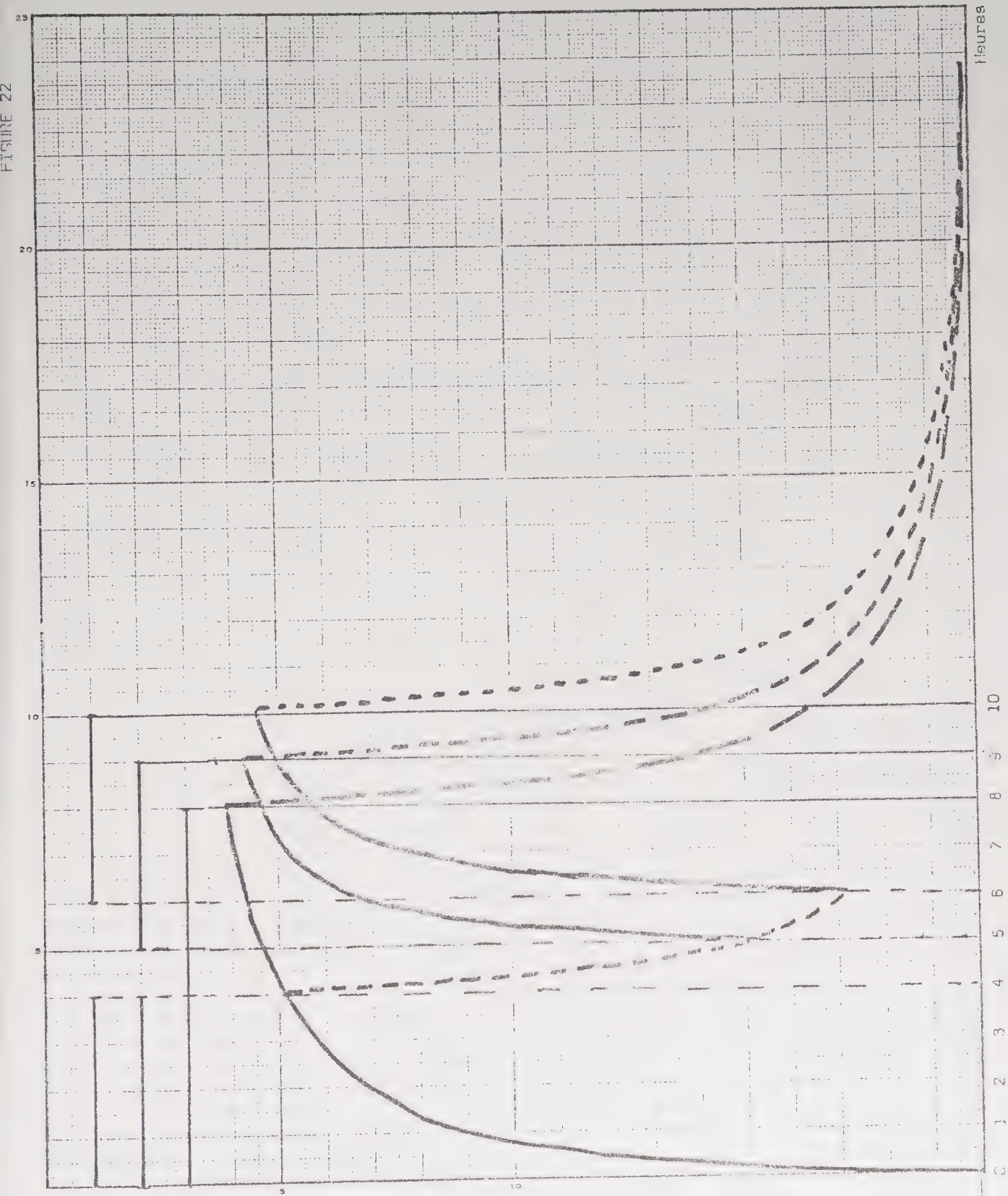
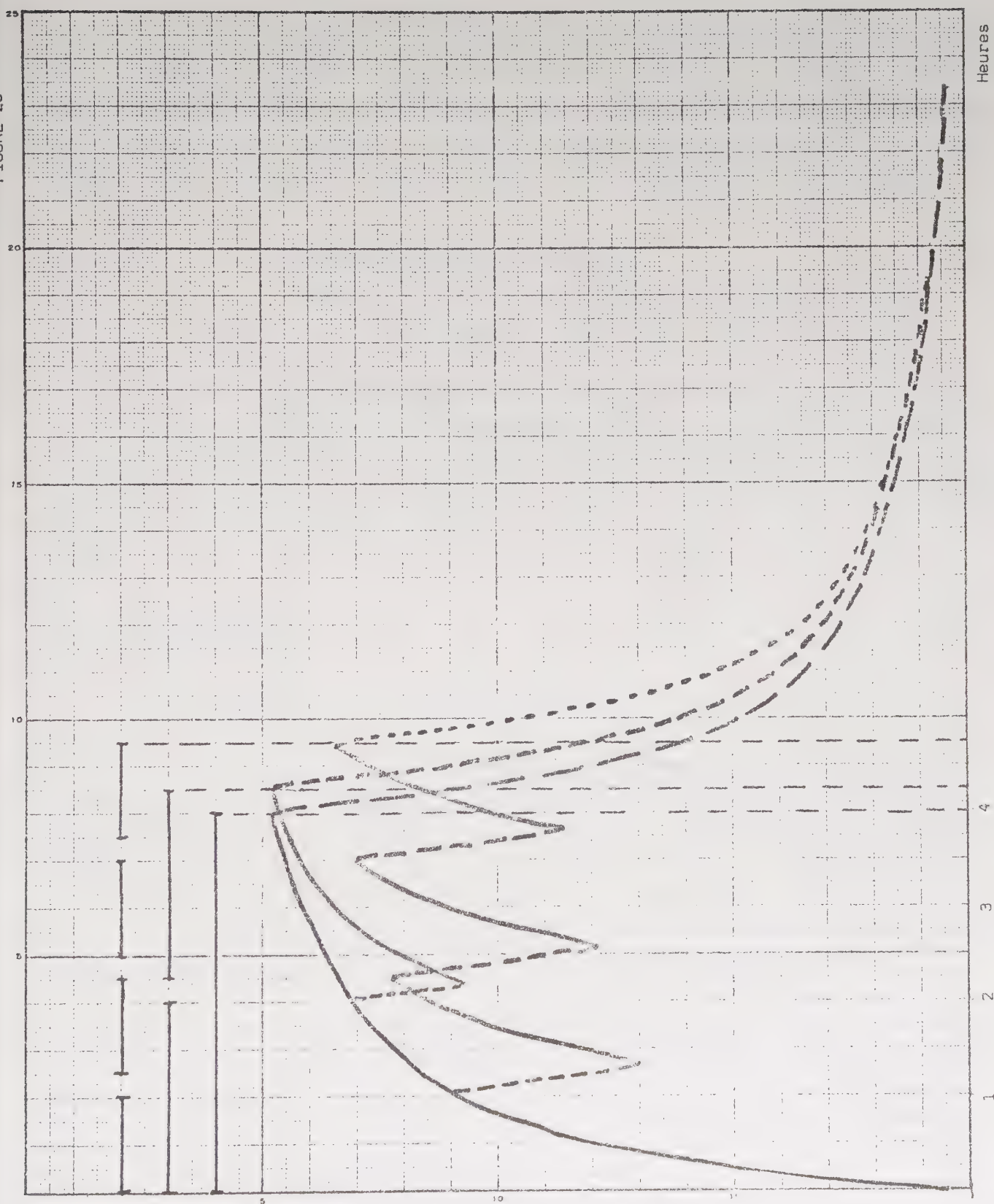


FIGURE 23



3.2 Concentrations variables dans le temps

3.2.1 Première expérience (figure 24)

- Sujet 1 : 3 heures à 2 x ppm, puis 1 heure à x ppm,
- Sujet 2 : 1 heure à x ppm, puis 3 heures à 2 x ppm.

Le sujet 1 a commencé à rejeter du trichloréthylène pendant la phase d'exposition faible, et les concentrations rejetées dès la fin de l'exposition sont donc bien moins fortes que celles du 2ème sujet, cependant dès la 5ème heure, les 2 courbes sont confondues, et cela est capital pour l'interprétation, puisque le produit taux d'exposition x temps d'exposition est le même pour les 2 sujets.

3.2.2 Deuxième expérience (figure 25)

- Sujet 1 : 2 heures à 2 x ppm, puis 2 heures à x ppm,
- Sujet 2 : 2 heures à x ppm, puis 2 heures à 2 x ppm.

Le même phénomène se retrouve, c'est-à-dire que le sujet 1 ayant déjà rejeté du trichloréthylène pendant la phase d'exposition faible rejette moins de trichloréthylène que le sujet 2 dans les premières heures après l'exposition mais au bout de 5 heures, les courbes se rejoignent : ils éliminent la même quantité puisqu'ils ont eu la même exposition.

4 COMMENTAIRES

4.1 Vérification de l'étude expérimentale

4.1.1 Quand la concentration est différente (figure 19), quand le temps d'exposition est différent, (figure 20), il n'y a pas de corrélation au moins jusqu'à la 7ème heure. Au-delà, les conditions des tracés ne permettent pas de conclure.

4.1.2 Quand le produit concentration atmosphérique x temps d'exposition est constant, à partir de la 5ème heure, les courbes paraissent les mêmes.

4.1.3 Nous vérifions aussi que la quantité de trichloréthylène expirée pendant la première heure, est en rapport avec le taux atmosphérique à la fin de l'exposition (figures 21, 24, 25).

FIGURE 24

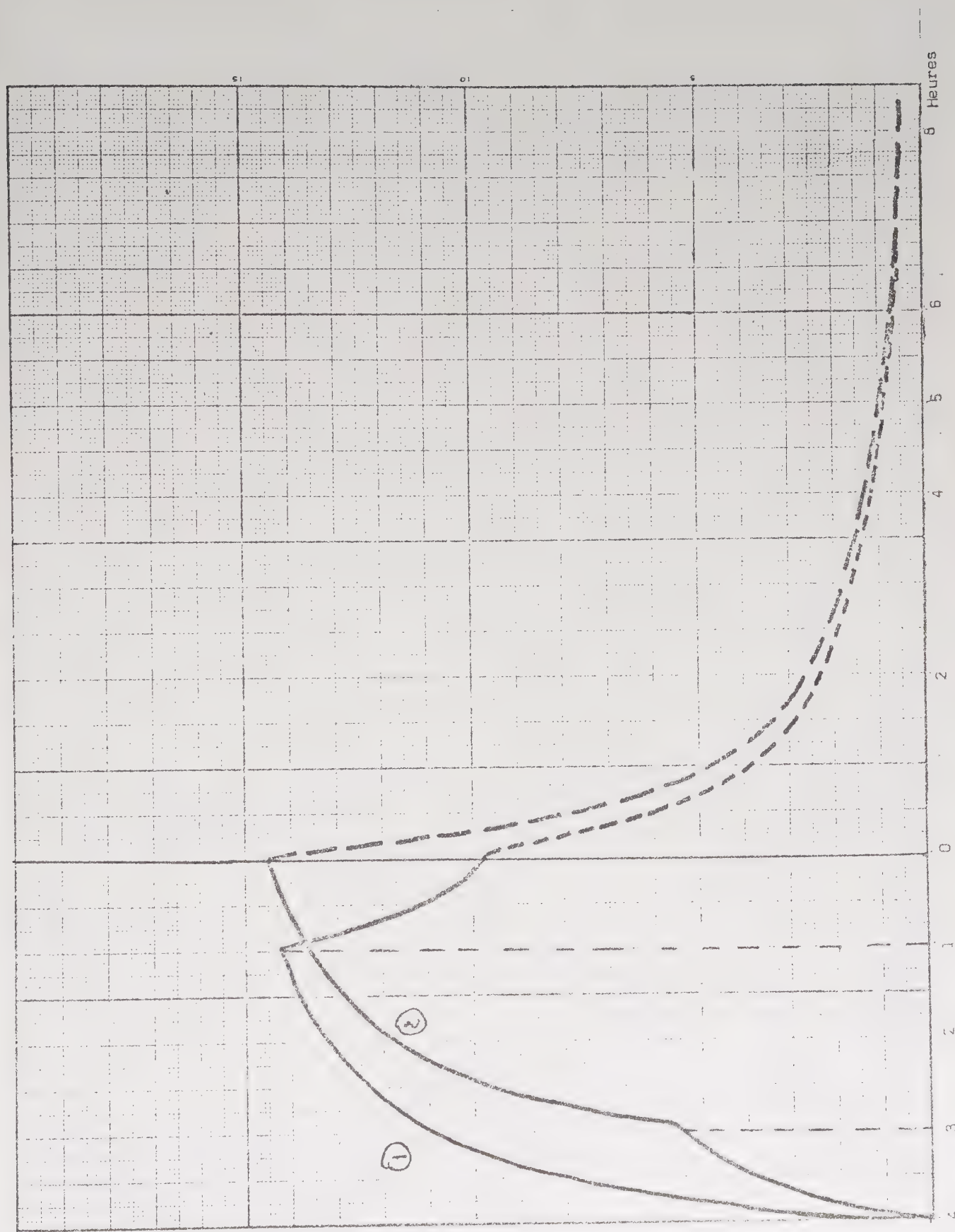
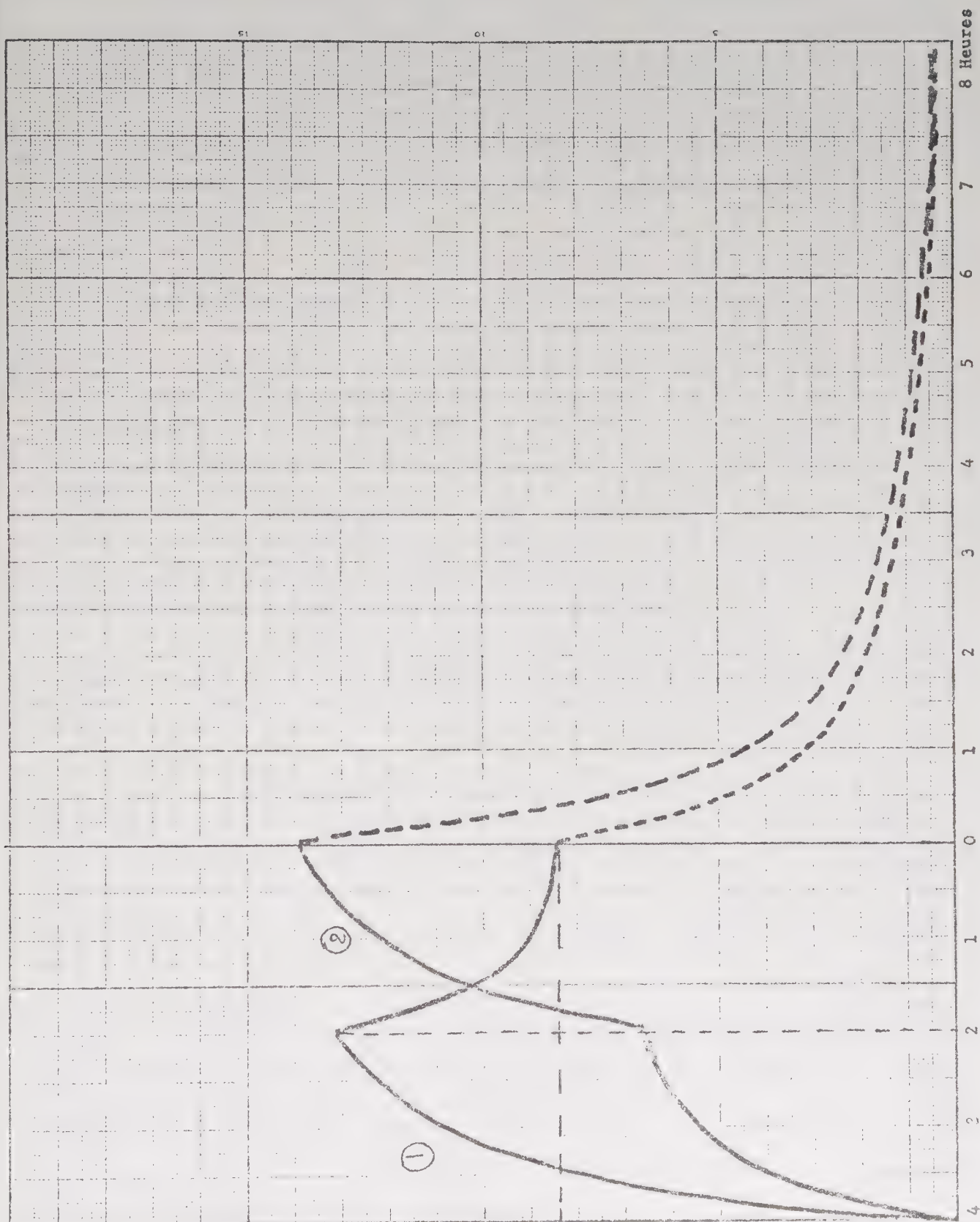


FIGURE 23



4.1.4 Nous avons réalisé des temps d'arrêt au cours de l'exposition : il apparaît que cela ne modifie pas la courbe d'élimination à condition qu'ils soient courts : 1 heure au maximum (figure 22), mais ils peuvent être répétés (figure 23). Cette notion évidemment, très importante, en pratique industrielle, demanderait à être vérifiée par des expositions d'importance très différente.

Ces données fournies par les expériences simulées, vérifient donc celles apportées par les expériences réelles. Elles apportent cependant, des précisions complémentaires qui ne sont pas sans conséquence pratique.

4.2 Conséquences

4.2.1 Entre la 5ème et la 7ème heures, après l'exposition, les taux de trichloréthylène éliminés par voie pulmonaire, sont en relation précise avec la concentration moyenne de l'exposition. Un prélèvement d'air expiré fait à ce moment-là, permettrait donc de connaître précisément le taux d'exposition moyenne, en sachant la durée de travail du sujet. Cela serait utilisable lors d'une intoxication, afin de vérifier que le MAC n'a pas été dépassé, ou qu'il n'existe pas de fuite anormale de trichloréthylène. STEWART (45) préconisait un prélèvement à la 16ème heure. Cela semble tardif d'après nos expériences simulées.

La 16ème heure est, peut-être, beaucoup plus pratique comme moment de prélèvement mais sa valeur scientifique est très réduite dans la mesure où les concentrations sont, à ce moment là, certainement faibles.

4.2.2 Il y a cependant, un certain nombre de points que nous n'avons pas étudié. - Faut-il tenir compte lors de l'exposition 5 jours par semaine, du trichloréthylène qui persiste dans les tissus graisseux et qui s'élimine en plus de 3 jours ? Pour FERNANDEZ (16), cela est indispensable puisque, après 5 jours d'exposition et 2 jours de repos du weekend, le tissus graisseux contient encore du trichloréthylène.

- STEWART (45) pense qu'il faudrait construire des courbes pour chaque sujet exposé au trichloréthylène en raison des différences de sexe, de poids, du métabolisme particulier à chacun. GUBERAN (20) montre que poids, taille, âge interviennent de manière négligeable pour le trichloréthylène.

4.3 Conclusion

L'étude sur calculateur analogique apporte des renseignements complémentaires aux études réelles. Ces expériences demandent à être complétées pour préciser le moment optimum du prélèvement et faire varier les concentrations atmosphériques de façon encore plus proche des conditions industrielles.

B AUTRES MODELES MATHEMATIQUES

L'idée de l'utilisation de modèle mathématique pour exprimer l'absorption et l'excrétion de drogues n'est pas neuve : en 1963, EGER, cité par FISEROVA-BERGEROVA (17) en construit un pour les substances anesthésiques.

Depuis, deux types de modèles ont été réalisés :

- Modèle mathématique appliqué sur calculateur digital,
- Modèle électrique appliqué sur calculateur digital

1 MODELES MATHEMATIQUES APPLIQUES SUR CALCULATEUR DIGITAL

1.1 Substances étudiées

De nombreuses substances ont été étudiées, dont l'acétate d'éthyl (14) (31), le benzène et le toluène (36 bis), (31), le tétrachloréthylène (20), le tri-chloréthylène (31) (15) (16) ainsi que l'hexane, l'acétone, l'alcool éthylique (31).

1.2 Les compartiments

Les tissus sont groupés en 4 compartiments :

- VRG : vessel rich group : groupe richement vascularisé comprenant cerveau, coeur, système hépato-portal, reins, glandes endocrines.
- MG : groupe musculaire : muscles et peau.
- FG : fat group : groupe du tissu graisseux et moelle osseuse.
- VPG : groupe pauvre en vaisseaux : cartilage, os, ligaments.

1.3 Schématisation de l'élimination pulmonaire

Elle est représentée sous forme de la somme de 3 exponentielles :

- la première décrit la décharge du sang et du VRG,
- la deuxième décrit la décharge des muscles,
- la troisième tient compte de la décharge du FG et VPG

$$y = c_1 e^{-k_1 t} + c_2 e^{-k_2 t} + c_3 e^{-k_3 t}$$

où y est la concentration (en ppm) dans l'air expiré au temps t (exprimé en heure).

c_1 , c_2 , c_3 , k_1 , k_2 , k_3 sont des constantes déterminées en utilisant une méthode d'analyse graphique à partir d'expériences sur des sujets humains.

Ces études permettent de calculer pour chaque substance la quantité absorbée et éliminée par voie pulmonaire, et la quantité métabolisée et éliminée dans les urines (16).

1.4 Comparaison avec notre modèle

- Nous n'avons pas utilisé les mêmes compartiments théoriques mais sang-milieu cellulaire-métabolites-urines; mais en fait, cela est équivalent.

- Ainsi que NOMIYAMA (31) et FERNANDEZ (15), nous sommes partis de nos expériences pour déterminer certaines constantes de transfert entre les différents milieux.

- Surtout, nous avons appliqué notre modèle à un calculateur analogique, pour vérifier nos expériences.

2 MODELE ELECTRIQUE APPLIQUE A UN CALCULATEUR DIGITAL

2.1 FISEROVA BERGEROVA (17) utilise comme substance absorbée par voie respiratoire, métabolisée et éliminée par voie respiratoire : le benzène.

Elle considère 3 compartiments VRG, MG, FG. Les constantes d'échanges entre les milieux pour le benzène sont connues.

Elle applique le schéma métabolique sur un réseau électrique fait d'assemblages de divers résistances et condensateurs. Ces derniers représentent les différents milieux : sang, VRG, MG, FG, les résistances, les constantes d'échanges entre les milieux.

Elle transforme en système d'équation ce réseau électrique et utilise un ordinateur digital pour résoudre le système.

2.2 Comparaisons avec notre modèle

- Les compartiments sont équivalents,
- Par contre, l'utilisation du ordinateur digital est plus souple pour permettre de simuler les conditions de travail rencontrées dans l'industrie.

3 RESULTATS

En ce qui concerne les résultats sur le trichloréthylène, ceux de FERNANDEZ (16) sont les plus intéressants car le modèle de cet auteur, est le plus élaboré.

Il remarque, comme nous, que les concentrations après les premières heures suivant l'exposition, sont influencées surtout par les concentrations subies durant les derniers moments de celle-ci. Par contre, contrairement à nous, et plutôt en accord avec STEWART, il estime que les concentrations dans l'air alvéolaire, sont en liaison avec les concentrations d'exposition vers la 15ème heure, à partir du moment où intervient surtout, le dégazage du tissus graisseux. On peut, à ce sujet, faire la même remarque que celle faite, avant, à propos de STEWART (45) : en pratique, les concentrations dans l'air alvéolaire, sont très faibles. Contrairement à nous, FERNANDEZ (16) n'a pas réalisé de concentrations variables au cours de l'exposition. Des pics, dans les concentrations atmosphériques, peuvent être sources d'erreur dans la mesure où ils sont "amortis" par le "volant" du tissus graisseux.

Néanmoins, il faut bien reconnaître que les conditions techniques de ses expériences sont telles que le chiffre qu'il avance a un grand poids.

Le développement de ces modèles en application toxicologique industrielle depuis que nos expériences ont été réalisées (1973) nous prouve, à posteriori, l'intérêt de la voie suivie.

CONCLUSION

CONCLUSIONS

La surveillance des sujets exposés professionnellement au trichloréthylène se fait classiquement par le dosage de ses métabolites dans les urines.

Nous avons, au cours d'expositions expérimentales de deux volontaires, comparé les résultats des taux des métabolites urinaires avec l'élimination du trichloréthylène dans l'air expiré.

Cette élimination par l'air expiré est en corrélation avec la concentration en trichloréthylène de l'air atmosphérique pendant l'exposition. Celle-ci se fait selon certaines caractéristiques qui, jointes aux données de la littérature, ont été appliquées à un modèle tricompartimental réalisé sur un calculateur analogique.

Nous avons ainsi pu obtenir, au cours de différents types d'expériences, faisant varier les durées, continues ou discontinues, et les taux d'exposition, des courbes d'élimination du trichloréthylène.

De la même manière, nous pensons que sont réalisables des abaques qui permettraient de connaître rapidement le taux d'exposition des sujets au trichloréthylène à partir du dosage dans l'air expiré.

Le Président de la Thèse
Professeur F. TOLOT

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LYON, le 7 octobre 1977

Le Président de l'Université
CLAUDE BERNARD LYON I

Professeur D. GERMAIN

Le Directeur
de l'U.E.R. LYON-NORD

Professeur Agrégé J.P. NEIDHARDT

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AHLMARK A., FORSSMAN S.
Evaluating trichlorethylene exposures by urinary analyses for trichloroacetic acid.
Arch. ind. hyg. occup. med. 1951, 3, 386-398.
- 2 - AHLMARK A., FORSSMAN S.
The effect of trichlorethylene on the organism.
Acta physiol. scand. 1951, 22, 326-339.
- 3 - AHLMARK A., FRIBERG L.
Should the maximum allowable concentration of trichlorethylene and similar substances be reduced ?
(cité par NOMIYAMA (29))
Nord. hyg. 1955, 36, 165-168.
- 4 - ASTRAND I., OVRUM P.
Exposure to trichlorethylene : I Uptake and distribution in man.
Scand.J. work, environm. health. 1976, 2, 199-211.
- 5 - BARDODEJ Z., VYSKOCIL J.
The problem of trichlorethylene in occupational medicine. Trichlorethylene metabolism and its effects in the nervous system evaluated as a means of hygienic control.
Arch. industr. hlth 1956, 13, 581-592
- 6 - BARTONICEK V.
Metabolism and excretion of trichlorethylene after inhalation by human subjects.
Brit. J. industr. Med. 1962, 19, 134-141.
- 7 - BARTONICEK V., TEISINGER J.
Effect of tetraethyl thiuram disulphide (Disulfiram) on metabolism of trichlorethylene in man.
Brit. J. industr. Med. 1962, 19, 216-221.
- 8 - BISTER-MIEL F.
Application des méthodes modernes d'évaluation toxicologique à une enquête d'hygiène industrielle concernant la nocivité du trichloréthylène pour l'homme
Thèse Pharmacie Paris 1965.
- 9 - BYINGTON H., LEIBMAN K.
Metabolism of trichlorethylene in liver microsomes. II Identification of the reaction product as chloral hydrate
Mol. Pharmacol. 1965, 1, 247-254.
- 10 - C.E.A. - D F Centre Pierrelatte - Section Protection - Rapport interne n   277 -
ARCHIMBAUD M., TEULON F., CHALABREYSSE J.
Prélèvements et analyse des vapeurs de trichloréthylène dans les atmosphères d'ateliers et dans l'air expiré des sujets exposés professionnellement
- 11 - CLAYTON J., PARKHOUSE J.
cité par SMITH (37)
Brit. J. Anaesth. 1962, 34, 141.

- 12 - Editions I.N.R.S.
Trichloréthylène - Perchloréthylène. Hygiène et sécurité.
I - Généralités . II - Dégraissage des métaux,
N° 383 - 395. PARIS 1970
- 13 - FABRE R., TRUHAUT R.
Contribution à l'étude de la toxicologie du trichloréthylène.
Brit. J. industr. Med. 1952, 9, 39-43.
- 14 - FERNANDEZ J., DROZ P.
Absorption et élimination de l'acétate d'éthyle. Etude expérimentale sur des sujets humains.
Arch. mal. prof. 1974, 35, 953-961.
- 15 - FERNANDEZ J., HUMBERT B., DROZ P., CAPEROS J.
Exposition au trichloréthylène. Bilan de l'absorption, de l'excrétion et du métabolisme sur les sujets humains.
Arch. mal. prof. 1975, 36, 7-8, 397-407.
- 16 - FERNANDEZ J., DROZ P., HUMBERT B., CAPEROS J.
Trichlorethylene exposure . Simulation of uptake, excretion and metabolism, using a mathematical model.
Brit. J. industr. Med. 1977, 34, 43-55.
- 17 - FISEROVA-BERGEROVA V., VLACH J., SINGHAL K.
Simulation and prediction of uptake, distribution and exhalation of organic solvents.
Brit. J. industr. Med. 1974, 31, 45-52
- 18 - FUKABORI S.
The concentration of methyl chloroform in expired air of man after exposure.
(en japonais avec résumé en anglais)
J. Sci. labour. 1970, 46, 9, 535-543.
- 19 - GRANDJEAN E., MUNCHINGER R., TURRIAN V., HAAS P., KNOEPFEL H., ROSEN MUND H.
Investigations into the effects of exposure to trichlorethylene in mechanical engineering.
Brit. J. industr. Med. 1955, 12, 131-142.
- 20 - GUBERAN E., FERNANDEZ J.
Control of industrial exposure to tetrachlorethylene by measuring alveolar concentrations : theoretical approach using a mathematical model.
Brit. J. industr. Med. 1974, 31, 159-167.
- 21 - GUBERAN E.
Lois fondamentales de l'absorption, de la distribution et de l'élimination des solvants industriels.
Rev. Ther. 1975, 32, 3, 172-176.
- 22 - IKEDA M., OHTSUJI H.
A comparative study of the excretion of FUJIWARA reaction positive substances in urines of humans and rodents given trichloro- and tetrachloroderivated of ethane and ethylene.
Brit. J. industr. Med. 1972, 29, 99-104

- 23 - IKEDA M., OHTSUJI H., IMAMURA T., KOMOIKE Y.
Urinary excretion of total trichlorocompounds, trichlorethanol
and trichloroacetic acid. as a measure of exposure to trichlorethylene
and tetrachlorethylene.
Brit. J. industr. Med. 1972, 29, 328-333.
- 24 - IKEDA M., IMAMURA T.
Biological half-life of trichlorethylene and tetrachlorethylene,
in human subjects.
Int. Arch. Arbeitsmed. 1973, 31, 209-224
- 25 - IMAMURA T., IKEDA M.
Lower fiducial limit of urinary metabolite level as an index of
excessive exposure to industrial chemicals.
Brit. J. industr. Med. 1973, 30, 289-292.
- 26 - JACKSON S.
Creatinine in urine as an index of urinary excretion rate.
cité par IKEDA (23)
Hlth phys. 1966, 12, 843-850.
- 27 - LOWRY L., VANDERVORT R., POLAKOFF P.
Biological indicators of occupational exposure to trichlorethylene.
J. occup. med. 1974, 16, 98-101.
- 28 - MULLER G. , SPASSOVSKI M., HENSCHLER D.
Metabolism of trichlorethylene in man .
Arch. Toxicol. 1974, 32, 283-295.
- 29 - NOMIYAMA K., NOMIYAMA H.
Metabolism of trichlorethylene in human.
Int. Arch. Arbeitsmed .1971, 28, 37-48
- 30 - NOMIYAMA K., NOMIYAMA H.
Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents
in man.
Int. Arch. Arbeitsmed. 1974, 32, 75-83
- 31 - NOMIYAMA K., NOMIYAMA H.
Respiratory elimination of organic solvent in man.
Int. Arch. Arbeitsmed. 1974, 32, 85-91
- 32 - OGATA M., TAKATSUKA Y., TOMOKUNI K.
Excretion of organic chlorine compound in the urine of persons
exposed to vapours of trichlorethylene and tetrachlorethylene.
Brit. J. industr. Med. 1971, 28, 386-391.
- 33 - OLTRAMARE M., DESBAUMES E., IMHOFF C., MICHIELS W.
Toxicologie du styrène monomère. Recherches expérimentales et
cliniques chez l'homme.
Editions Médecine et Hygiène - GENEVE 1974.
- 34 - REYNOLDS E., MOSLEN M., SZABO S., JAEGER R., MURPHY S.
Hepatotoxicity of vinyl chloride and 1,1- dichlorethylene ;
role of mixed function oxydase system.
Amer. J. path. 1975, 81, 1, 219-236.

- 35 - RILEY E., FASSETT D., SUTTON W.
Methylene chloride vapor in expired air of human subjects .
Amer. industr. hyg. Ass. J. 1966, 27, 341-348.
- 36 - RIVOIRE J., GENEVOIS M., TOLOT F.
L'élimination de l'acide trichloracétique chez les sujets
exposés au trichloréthylène. Résultats de l'emploi systématique
de cette méthode dans une entreprise.
Arch. mal. prof. 1962, 23, 395-399.
- 36 bis - SATO A., NAKAJIMA T., FUJIWARA Y., HIROSAWA K.
Pharmacokinetics of benzene and toluene.
Int. Arch. Arbeitsmed. 1974, 33, 169-182
- 37 - SMITH G.
Trichlorethylene : a review.
Brit. J. industr. Med. 1966, 23, 249 - 262.
- 38 - SOUCEK B., VLACHOVA D.
Excretion of trichlorethylene metabolites in human urine.
Brit. J. industr. Med. 1960, 17, 60-64
- 39 - STEWART R., GAY H., ERLEY D., HAKE C., SCHAFFER W.
Human exposure to 1-1-1- trichlorethane vapor : relationship of expired air
expired air and blood concentrations to exposure and toxicity.
Amer. industr. hyg. Ass. J. 1961, 22, 252-262.
- 40 - STEWART R., GAY H., ERLEY D., HAKE C., PETERSON J.
Observations on the concentrations of trichlorethylene in blood
and expired air following exposure of humans.
Amer. industr. hyg. Ass. J. 1962, 23, 167-170.
- 41 - STEWART R., DODD H., BARETTA E., SCHAFFER A.
Human exposure to styrene vapor.
Arch. environm. hlth. 1968, 16, 656-662
- 42 - STEWART R., GAY H., SCHAFFER A., ERLEY D., ROWE V.
Experimental human exposures to methyl chloroform vapor.
Arch. environm. hlth. 1969, 19, 467-472.
- 43 - STEWART R., DODD H., GAY H., ERLEY D.,
Experimental human exposure to trichlorethylene.
Arch. environm. hlth. 1970, 20, 64-71
- 44 - STEWART R., BARETTA E., DODD H.
Experimental human exposure to tetrachlorethylene.
Arch. environm. hlth . 1970, 20, 224 - 229
- 45 - STEWART R., HAKE C., PETERSON J.
Use of breath analysis to monitor trichlorethylene exposures.
Arch. environm. hlth. 1974, 29, 6-13

- 46 - STOPPS G., MAC LAUGHLIN M.
Psycho-physiological testing of human subjects exposed to
solvent vapor.
Amer. industr. hyg. Ass. J. 1967, 28, 43-50
- 47 - TANAKA S., IKEDA M.
A method for determination of trichlorethanol and trichloroacetic
acid in urine.
Brit. J. industr. Med. 1968, 25, 214-219
- 48 - TEISINGER J.
Proceedings thirteenth international congress on occupational
health 1960 - pp 1005
New Jersey 1961
- 49 - VLACHOVA D.
J. Hyg. Epidem. 1957, 1, 225.
- 50 - ZENZ C., BERG B.
The influence of submaximal work on solvent uptake.
J. occup. Med. 1970, 12, 367-369.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
I DONNEES SUR LE TRICHLORETHYLENE.....	3
A GENERALITES.....	4
1. Formule.....	4
2. Propriétés physico-chimiques.....	4
3. Utilisation.....	5
4. Toxicité.....	5
B METABOLISME DU TRICHLORETHYLENE.....	7
1. Absorption.....	7
2. Distribution.....	7
3. Métabolisme.....	8
4. Elimination.....	10
C EXPERIENCE DE STEWART SUR LE TRICHLORETHYLENE.....	13
1. Matériel.....	13
2. Commentaires des résultats.....	13
II NOTRE EXPERIENCE.....	15
A MATERIEL ET METHODES.....	16
1. Lieux de l'expérience.....	16
2. Techniques des prélèvements et des dosages.....	17
B CONDITIONS D'EXPOSITION.....	20
C ETUDE DES METABOLITES URINAIRES.....	21
1. Résultats.....	21
2. Commentaires.....	21
3. Revue de la littérature.....	32
4. Conclusion.....	36

D RESULTATS DES EXPERIENCES DE DOSAGE DU TRICHLORETHYLENE DANS L'AIR :
EXPIRE..... 37

1. Résultats..... 37
2. Commentaires..... 64
3. Conclusion..... 67

III LE MODELE MATHEMATIQUE..... 69

A NOTRE MODELE..... 70

1. Principe du modèle..... 70
2. Mise sur calculateur analogique..... 73
3. Expériences simulées sur le calculateur analogique..... 75
4. Commentaires..... 82

B AUTRES MODELES MATHEMATIQUES..... 86

1. Modèle mathématique appliqué sur calculateur digital..... 86
2. Modèle électrique appliqué sur calculateur digital..... 87
3. Résultats..... 88

CONCLUSION..... 89

BIBLIOGRAPHIE..... 91

